

**CORTICOIDÜBERDOSIERUNG IM FRÜHEN
KLEINKINDALTER BEI DER BEHANDLUNG DES
ADRENOGENITALEN SYNDROMS UND
IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE ENTSTEHUNG
VON MINDERWUCHS UND SPÄTERER
ADIPOSITAS**

SUSANA G. C. HINRICHSSEN DE LIENAU

1986

Aus der Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Universität München
Vorstand: Prof.Dr. H.-B.Hadorn

CORTICOIDÜBERDOSIERUNG IM FRÜHEN KLEINKINDALTER
BEI DER BEHANDLUNG DES ADRENOGENITALEN SYNDROMS
UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE ENTSTEHUNG VON
MINDERWUCHS UND SPÄTERER ADIPOSITAS

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Susana G.C.Hinrichsen de Lienau

aus
Buenos Aires

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. D. Knorr

Mitberichterstatter : 1. Prof. Dr. H.-B. Hadorn
2. Prof. Dr. D. Kunze

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 22.01.1987

Herrn Prof.Dr. Dietrich Knorr danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas
und für die mir jederzeit gewidmete
großzügige und wirkungsvolle
Hilfsbereitschaft.

Meinen Eltern und Geschwistern,
meinem Mann und meinem Sohn

INHALTSVERZEICHNIS

1. E i n l e i t u n g
2. D a s A d r e n o g e n i t a l e S y n d r o m
 - 2.1. Folgen des Enzymdefekts beim AGS
 - 2.2. Häufigkeit des AGS
 - 2.3. Zur Diagnose des AGS
 - 2.4. Steroidchemische Untersuchungen
 - 2.5. Allgemeine Richtlinien der Therapie
 - 2.5.1. Glucocorticoidsubstitution
 - 2.5.2. Mineralocorticoidsubstitution
 - 2.5.3. Notfallbehandlung
 - 2.5.4. Chirurgische Korrektur
 - 2.6. Kontrollen der AGS-Patienten
3. D i e N e b e n n i e r e n r i n d e n -
 h o r m o n e
 - 3.1. Historischer Überblick
 - 3.2. Zur Biosynthese der Nebennierenrindenhormone,
 Glucocorticoide, Mineralocorticoide
 - 3.3. Synthetische Corticoide
 - 3.4. Zur Definition der Cushing-Schwelldosis und des
 iatrogenen Cushing-Syndroms

4. K l i n i k d e r A d i p o s i t a s

- 4.1. Zur Entstehung des Fettgewebes
- 4.2. Definition der Adipositas
- 4.3. Zur Pathogenese der Adipositas
- 4.4. Ätiologie
- 4.4.1. Wirkung des Cortisols auf den Fettstoffwechsel
- 4.5. Diagnose einer Adipositas
- 4.6. Gesundheitliche Folgen
- 4.7. Zur Therapie der Adipositas

5. E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

- 5.1. Patientengruppe und Methodik
- 5.2. Ergebnisse
- 5.3. Gründe der Überdosierung
- 5.4. Beispiele

6. W i r k u n g d e r G l u c o c o r t i c o i d e a u f W a c h s t u m u n d E n d g r ö ß e

- 6.1. Endgröße der AGS-Patienten
- 6.2. Endgrößen aus dem eigenen Krankengut
- 6.2.1. Patientengruppe und Methodik
- 6.2.2. Ergebnisse, Beispiele und Diskussion zur Literatur

7. Z u s a m m e n f a s s u n g

Literaturverzeichnis

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Das congenitale adrenogenitale Syndrom (AGS) wird von einer Gruppe autosomal rezessiv vererbter Enzymdefekte in der Cortisolbiosynthese verursacht. Die erste Beschreibung des AGS stammt 1862 von DE CRECCHIO, aber erst 1950 beobachteten WILKINS et al., daß unter Behandlung mit Cortison die beim AGS stark erhöhten 17-Ketosteroide (ZIMMERMANN 1935) abfielen. Dieses war die Stunde der ätiotropen AGS-Behandlung.

Diese Arbeit untersucht die Folgen einer Corticoidüberdosierung im Säuglings- und frühen Kleinkindalter auf die erreichte Endgröße und auf die Entstehung einer Adipositas.

2. DAS ADRENOGENITALE SYNDROM (AGS)

2.1. Folgen des Enzymdefekts

Beim AGS führt ein Enzymdefekt zu einem Block in der Cortisolbiosynthese. Da die hypothalamische Steuerung des Cortisolspiegels wie beim Gesunden funktioniert, kommt es durch den negativen feed-back zu einer ACTH-Stimulierung, die zur Nebennierenrinden(NNR)-hyperplasie führt. So wird dieses Syndrom in der angloamerikanischen Literatur auch congenital adrenal hyperplasia (CAH) genannt.

Da die Biosynthese der NNR-Androgene ungestört abläuft, führt das erhöhte ACTH zu einer gesteigerten Sekretion dieser adrenalen Androgene. Sie führen bei Jungen zu einer Makrogenitosomia praecox und Pseudopubertas praecox, bei Mädchen zu einer Virilisierung verschiedenen Grades, je nach Schwere des Enzymdefekts. Bei beiden Geschlechtern ist unter dem Androgeneinfluß das Längenwachstum zunächst beschleunigt, da aber die Knochenreifung übersteigert ist, schließen sich die Epiphysenfugen frühzeitig. Die Endgröße, welche früh erreicht wird, liegt daher bei diesen Patienten niedrig.

Von den 7 möglichen Enzymdefekten der Cortisolbiosynthese, die zur NNR-Hyperplasie führen, haben nur drei einen Androgenüberschuß (eigentliches AGS) zur Folge.

Diese Formen des AGS im engeren Sinne wären:

1. 21-Hydroxylasemangel (95% der AGS-Patienten, NEW 1968)
mit seinen unterschiedlichen Formen:
 - a) unkompliziertes AGS
 - b) Salzverlustsyndrom
 - c) nicht klassisches AGS, mit den Gruppen
late onset, wobei die Mädchen erst in der Pubertät
virilisieren, und
cryptic form, bei der die Patienten keine Symptome
zeigen, aber die biochemischen Veränderungen aufweisen.

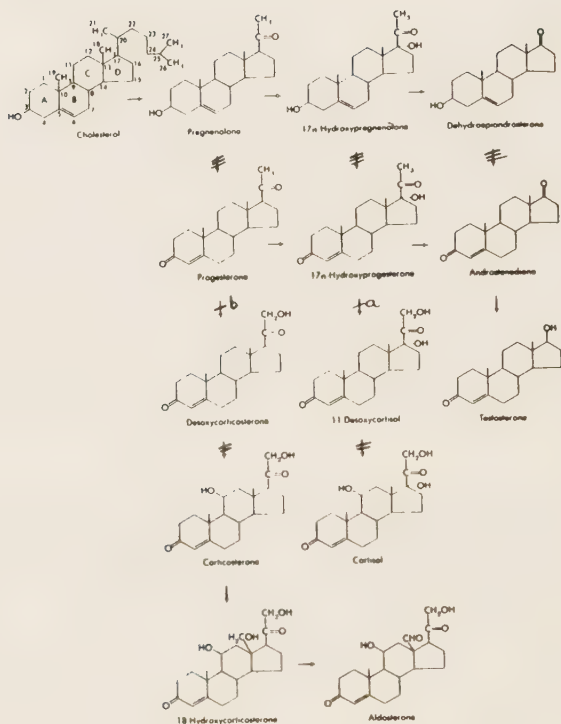


Abb.1. Schematische Darstellung des Cortisolbiosyntheseweges mit Lokalisation der drei Enzymdefekte, die das klinische Bild eines AGS verursachen. (nach GOODMAN und GILMAN 1980)

- / = 21-Hydroxylasemangel
 ohne Salzverlust: nur a)
 mit Salzverlust: a) + b)
- // = 11-Hydroxylasemangel
- /// = 3β-Dehydrogenasemangel

2. 11-Hydroxylasedefekt; seltener Defekt, bei dem die Patienten zwar kein Salzverlustsyndrom haben, aber stark virilisiert sind und eine arterielle Hypertonie entwickeln.
3. 3 β -Dehydrogenasedefekt; es besteht ein Salzverlustsyndrom. Das erhöhte schwache Androgen führt bei Mädchen zu einer leichten Virilisierung und beim Jungen zu einer mangelhaften Maskulinisierung mit einer Hypospadie.

2.2. Häufigkeit des AGS

Unter den autosomal rezessiven Erb-leiden steht das AGS nach der Mukoviszidose an 2. Stelle und ist 2-3 mal häufiger als die Phenylketonurie.

Tab.1. Häufigkeit des AGS (nach PRADER 1978 und MAUTHE 1977)

21-Hydroxylasemangel	Eskimos	1 :	500
	Zürich	1 :	5.000
	Mitteleuropa	1 :	5.000
	England	1 :	7.000
	München	1 :	9.800
heterozygote Genträger		1 :	35
11-Hydroxylasemangel		1 :	300.000
3 β -Dehydrogenasemangel		1 :	1.000.000

2.3. Zur Diagnose des AGS

Die Symptomatik erklärt sich aus dem Enzymdefekt im Syntheseweg zum Cortisol. Die Hydroxylierung des Steroidmoleküls am C21 bzw. C11 ist stark eingeschränkt. Es staut sich 17-Hydroxy(17OH)-Progesteron bzw. 11-Desoxycortisol. Beide Steroide können durch einfache Abspaltung der Seitenkette zum androgen wirksamen Androstendion umgewandelt werden, Androstendion wiederum zu Testosteron.

Der Defekt ist bereits intrauterin wirksam. Beim neugeborenen Mädchen findet man häufig eine phallusartige Klitorishypertrophie. Insgesamt variiert das Aussehen des äußeren Genitale von rein weiblich bis rein männlich. Der Genitalbefund wird nach PRADER in 5 Typen eingeteilt, wobei die inneren Genitalorgane der Frau (Ovar, Tuben, Uterus) immer normal angelegt sind.

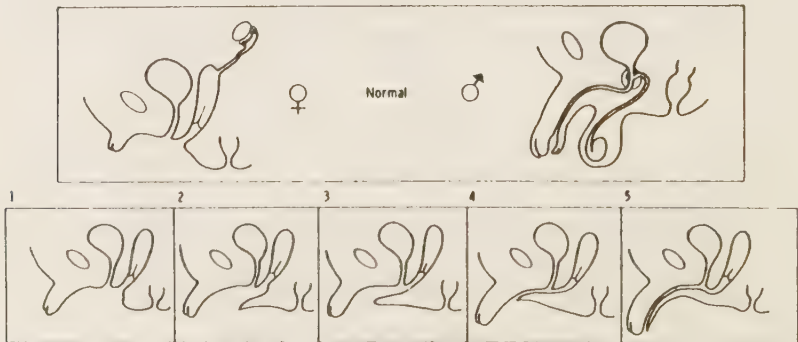


Abb.2. Stufen 1-5 der Virilisierung des weiblichen Genitale durch antenatalen Androgeneinfluß (nach PRADER 1972)

Beim Jungen entwickelt sich das Genitale pränatal völlig normal. Gelegentlich fallen im Säuglingsalter die oft schwer zur Norm abgrenzbare Makrogenitosomie und Hyperpigmentation auf; die Diagnose wird aber - sofern kein Salzverlustsyndrom vorliegt - meist erst nach dem ersten Lebensjahr gestellt, wenn Penisvergrößerung, Skrotumpigmentierung, Auftreten der frühen Schambehaarung und beschleunigtes Längenwachstum mit akzeleriertem Knochenalter den Verdacht eines AGS aufkommen lassen.

Differentialdiagnostisch muß bei der unkomplizierten Form des AGS vor allem an einen NNR-Tumor (Adenom oder Karzinom) gedacht werden. Mit physiologischen Glucocorticoiddosen (20-30 mg Hydrocortisonäquivalenzdosis pro m² Körperoberfläche) läßt sich die erhöhte 17-Ketosteroidausscheidung beim AGS, nicht aber beim NNR-Tumor normalisieren; das Gleiche gilt für die Pregnantriolausscheidung im Harn. Da beim AGS zunächst nur die adrenalen Androgene pathologisch erhöht sind, jedoch nicht die Gonadotropinsekretion, bleiben die Hoden klein (Pseudopubertas praecox), im Gegensatz zu den vergrößerten Hoden der hypophysären Pubertas praecox vera. Der androgenproduzierende Hodentumor, bei dem die Hodenvergrößerung schon auffallend ist, wird durch Laborbefunde und Biopsie diagnostiziert.

Im Fall eines Salzverlustsyndroms manifestiert sich die typische Salzverlustkrise am häufigsten in der 2. Lebens-

woche, wobei sich nach starkem Erbrechen ein schockartiges Krankheitsbild bietet, mit dem charakteristischen Plasmaelektrolytenbefund einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie und Hyponatriämie, wie es auch dem Bild einer Addisonkrise und dem Hypoaldosteronismus entspricht.

Die nicht klassischen Formen des 21-Hydroxylasedefekts (late onset und cryptic form), welche klinisch erst spät manifest werden, sind durch ACTH-Stimulation und HLA-Typisierung erkennbar.

Auch der 11-Hydroxylasedefekt kann schwach ausgebildet sein, so daß die Symptomatik nicht in den ersten Lebensjahren klinisch erkennbar wird.

Die heterozygoten AGS-Merkmalsträger zu identifizieren, ist sowohl durch ACTH-Stimulation und steroidbiochemische Untersuchungen wie auch - in AGS-Familien - durch HLA-Typisierung möglich.

Eine antenatale Diagnostik des 21-Hydroxylasedefekts ist auf zweifachem Wege möglich: durch 17OH-Progesteronspiegel im Fruchtwasser um die 16. Schwangerschaftswoche und durch HLA-Typisierung angezüchteter Amnionzellen, sofern in einer AGS-Familie die HLA-Haplotypen des Indexfalles bekannt sind. Therapeutisch wird die pathologische Androgenbildung der fetalen NNR bei bekannter AGS-Schwangerschaft durch Dexamethasonbehandlung der Mutter gehemmt.

2.4. Steroidchemische Untersuchungen

Der klinische Verdacht auf AGS muß durch gezielte endokrinologische Untersuchungen bewiesen werden. Die Bestimmung der neutralen C17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin ist eine Orientierungsmethode, die jedoch unspezifisch und durch bessere Methoden überholt ist. Die zuverlässigste endokrinologische Diagnose ist die Bestimmung der typischen Metaboliten der Cortisolvorstufen im Harn - für den 21-Hydroxylasedefekt Pregnantriol und Pregnantriolon - und die Bestimmung des massiv erhöhten 17OH-Progesterons im Plasma. Für den 11-Hydroxylasedefekt sind die typisch erhöhten Substanzen im Harn Tetrahydro-11-Desoxycortisol (THS) und Tetrahydro-11-Desoxycorticosteron, im Plasma 11-Desoxycortisol bzw. 11-Desoxycorticosteron.

Diese Analysen erfordern gaschromatographische bzw. radioimmunologische Verfahren, die entsprechende Laboreinrichtungen voraussetzen.

2.5. Allgemeine Richtlinien der Therapie

Der zugrundeliegende, genetisch bedingte Enzymdefekt ist nicht zu beseitigen. Das von der NNR nicht ausreichend produzierte Cortisol bzw. Aldosteron muß substituiert werden. Grundlage der AGS-Therapie ist die Imitation der physiologischen Cortisol- bzw. Mineralocorticoidsekretion.

Die Ziele der lebenslänglichen Behandlung mit Glucocorticoiden bzw. beim Salzverlustsyndrom auch mit Mineralocorticoiden sind einerseits die Substitution der fehlenden Menge, andererseits die Suppression der überschießenden ACTH-Sekretion, die zur Androgenüberproduktion führt. Damit wird das Fortschreiten der Virilisierung verhindert, das Wachstum und die Knochenreifung normalisiert, womit die bei AGS-Patienten subnormale Endgröße verbessert wird. Die Gonadotropine normalisieren sich. Dadurch wird eine normale Pubertätsentwicklung und Fertilität ermöglicht.

Die erforderliche Glucocorticoid-Tagesdosis variiert nicht nur in Abhängigkeit von Alter und Belastungssituation, sondern auch innerhalb gleicher Altersgruppen individuell erheblich. Die richtige Einstellung erfordert viel Geduld und setzt zuverlässige Mitarbeit von Eltern und Patient voraus.

2.5.1. Glucocorticoidsubstitution

Die ersten Erfahrungen, beginnend 1950, wurden mit Cortisonazetat per os oder i.m. gemacht. Später traten an die Stelle des Cortisons die synthetischen Präparate Prednison, Prednisolon, 6-Methylprednisolon, Triamcinolon, Dexamethason und andere, die peroral länger wirksam sind. Einige Jahre später ging die Entwicklung jedoch zum Cortison oder Hydrocortison zurück, um den natürlichen Sekretionsrhythmus des körper-

eigenen Cortisols zu imitieren und um mit einem Minimum an Hormon auszukommen.

Damals wurde als Anhaltspunkt eine Dosis von 50 mg Hydrocortison (HC)/m² Körperoberfläche/d angegeben, in 3-4 Einzeldosen.

1969 wurde eine Dosis von 20-30 mg/m²/d in mindestens 2 Tagesdosen empfohlen.

Heutzutage ist im Kindesalter das Standardpräparat Hydrocortison, 15-20 mg/m²/d (bis 25) in 3 gleichgroßen Einzeldosen, oder morgens 50% der Tagesdosis. Eine zu hohe Abenddosis unterdrückt die physiologischen nächtlichen Wachstumshormonspitzen und ergibt ein schlechteres Wachstum.

2.5.2. Mineralocorticoidsubstitution

Bewährt hat sich das orale 9 α -Fluorcortison und 9 α -Fluorcortisolazetat, im Gegensatz zum früher zur Verfügung stehenden Desoxycorticosteronazetat, welches schwierig zu steuern war und häufig Hypertonie als Nebenwirkung hatte.

Die empfohlene Richtdosis im Kleinkindalter ist 0,075 mg/d. Um eine optimale Einstellung der AGS-Patienten mit Salzverlust zu erreichen, soll man entgegen früherer Meinung auch in den späteren Jahren nicht darauf verzichten.

2.5.3. Notfallbehandlung

Bei Streßsituationen oder bei intercurrenten Erkrankungen muß die lebensbedrohliche adrenale Insuffizienz vermieden werden. Erforderlich ist die Steigerung der therapeutischen Dosis bis zum Zwei- bis Dreifachen, wobei diese bei Erbrechen parenteral verabreicht werden muß.

2.5.4. Chirurgische Korrektur

Eine besondere Aufgabe besteht in der chirurgischen Korrektur des virilisierten äußeren Genitale bei Mädchen mit AGS.

2.6. Kontrollen der AGS-Patienten

Um Über- wie auch Unterdosierung und deren Folgen zu vermeiden, sind regelmäßige biochemische und klinische Kontrollen im Wachstumsalter erforderlich.

Zur optimalen Einstellung der AGS-Patienten sind die ambulanten Kontrollen, im Idealfall zweimal pro Jahr, der stationären Aufnahme vorzuziehen, da der Streß des Krankenhausaufenthalts das Tagesprofil des Cortisols, 17OH-Progesterons und der Androgene zumindest bei Kindern sehr verändert. Von den steroidchemischen Untersuchungen führt die klassische Bestimmung der C17-Ketosteroide im 24-Stunden-Sammelurin bei Behandlung mit Hydrocortison zu verwirrenden Ergebnissen, da 10-20% des verabreichten Hydrocortisons selbst zu C17-Ketosteroiden metabolisiert werden.

Einzelbestimmungen von 17OH-Progesteron im Plasma, welche zwar die Diagnosestellung erlauben, sind für die Therapieeinstellung wegen der starken Tagesschwankungen dieses Steroids weniger geeignet.

Bewährt hat sich die Bestimmung von Pregnantriol im 24-Stunden-Sammelurin durch die Kapillar-Gaschromatographie.

Außer den biochemischen Befunden sind klinische Parameter wie Wachstumsrate, Knochenreifung und Wohlbefinden des Patienten für die Beurteilung der Güte der Einstellung von Bedeutung.

Bei Unterdosierung findet man beschleunigtes Längenwachstum, beschleunigte Knochenreifung sowie Zeichen des Androgenüberschusses.

Bei Überdosierung können alle Symptome des Cushing-Syndroms auftreten.

3. DIE NEBENNIERENRINDENHORMONE

3.1. Historischer Überblick

1563 wurde die Nebennierenrinde (NNR) von EUSTACHIUS als besonderes Organ beschrieben.

1855 gab ADDISON die klassische Darstellung der NNR-Insuffizienz.

Seit 1928 werden NNR-Gesamtextrakte in der Therapie eingesetzt.

1932 wurde das Cushing-Syndrom beschrieben.

1950 begann WILKINS mit der Corticoid-Therapie des AGS.

3.2. Zur Biosynthese der NNR-Hormone, Glucocorticoide, Mineralocorticoide

Die Biosynthese der NNR-Hormone erfolgt ausgehend vom Acetyl Coenzym A über Cholesterin. Darauf folgt die oxydative Verkürzung der Seitenketten durch Hydroxylierung an C20 und C22. Es entsteht Pregnenolon, das die Ausgangssubstanz für viele NNR-Hormone ist.

Unter Corticoiden oder Corticosteroiden werden definitionsgemäß NNR-Hormone mit 21 C-Atomen sowie deren inaktive Abbauprodukte verstanden. Sie umfassen die Glucocorticoide und die Mineralocorticoide.

Glucocorticoide haben einen antientzündlichen und immunsuppressiven Effekt. Sie vermindern die Glucosetoleranz und wirken gluconeogenetisch auf den Eiweißstoffwechsel mit Abbau von körpereigenem Eiweiß. Sie fördern die Fettablagerung.

Die Glucocorticoide hemmen die ACTH-Sekretion durch negative Rückkopplung über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, welche ihrerseits sowohl die Glucocorticoid- wie auch die

Androgenproduktion steuert.

Die physiologische Sekretion von ACTH und Cortisol folgt einem zirkadianen Rhythmus mit einem hohen Gipfel in den frühen Morgenstunden und einem kleineren nachmittags. Die ACTH-Sekretion geht dem Cortisolanstieg zeitlich voraus.

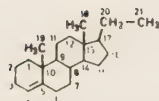
Mineralocorticoide haben vorwiegend Wirkung auf den Salz-Wasser-Haushalt (Natriumretention, Kaliumexkretion) sowie auf den Blutdruck. Die Mineralocorticoidsekretion wird sowohl über ACTH wie über das Renin-Angiotensin-System geregelt.

Die NNR-Androgene werden zu 17-Ketosteroiden metabolisiert und im Harn ausgeschieden.

3.3. Synthetische Glucocorticoide

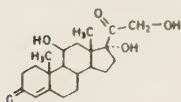
Hydrocortison ist beim Menschen die wesentliche, in das NNR-Venenblut abgegebene Substanz mit Glucocorticoidwirkung.

Therapeutisch werden in weitem Umfang synthetische Glucocorticoide eingesetzt (Abb.3). Diese verschiedenen synthetischen Steroide haben sowohl unterschiedliche biologische Halbwertszeiten als auch unterschiedlich hemmenden Effekt auf die Hypophyse. Daraus leiten sich die in Tab.2 dargestellten Glucocorticoidäquivalenzdosen ab.

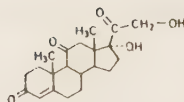


4-Pregnen (Δ^4 -Pregnen)

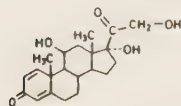
(In den Formeln ist die räumliche Stellung α mit gestrichelten, die β Stellung mit durchgezogenen Bindungen symbolisiert)



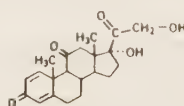
Hydrocortison, Cortisol
3,20 Dioxo 11 β 17 α , 21 trihydroxy 4-pregnen



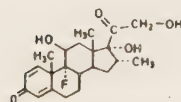
Cortison
3,11,20-Trioxo 17 α , 21 dihydroxy 4-pregnen



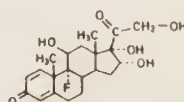
Prednisolon
3,20 Dioxo-11 β , 17 α , 21 trihydroxy 1,4-pregnen



Prednison
3,11 20 Trioxo 17 α 21 dihydroxy 1,4-pregnen



Dexamethason = 9 α -Fluor 16 α -methyl-prednisolon
Betamethason ist 9 α -Fluor-16 β -methyl-prednisolon



Triamcinolon
9 α -Fluor-16 α -hydroxy prednisolon

Abb.3. Chemische Formeln der verschiedenen, in der AGS-Therapie verwendeten Cortisolpräparate.
(nach KUSCHINSKY und LÜLLMANN)

Tab.2. Glucocorticoidäquivalenzen (nach KAISER 1977)

	BIOLOGISCHE HALBWERTSZEIT (STUNDEN)	GLUCOCORTICOID- POTENZ	GLUCOCORTICOID- ÄQUIVALENZDOSIS mg	CUSHING- SCHWELLDOSIS mg
CORTISOL	8 - 12	1	20	40
CORTISON	24 - 36	0.8	25	50
PREDNISON	24 - 36	4	5	10
PREDNISOLON	12 - 36	4	5	10
FLUOCORTOLON	24 - 36	4	5	15-20
METHYLPREDNISOLON	12 - 36	5	4	8
TRIAMCINOLON	12 - 36	5	4	8
BETAMETHASON	36 - 54	25	0.60	2
DEXAMETHASON	36 - 54	30	0.75	2

3.4. Cushing-Schwelldosis und iatrogenes Cushing-Syndrom

Bei der Cushing-Schwelldosis handelt es sich um einen Erfahrungswert, unterhalb dessen Cushingsymptome auch bei langfristiger Anwendung weitgehend ausbleiben.

Bei Überschreiten dieser Dosis kommt es zu iatrogenen Nebenwirkungen, die dem endogenen, von CUSHING 1932 beschriebenen Syndrom entsprechen.

Überhöhte Glucocorticoidzufuhr hat folgende Wirkungen:

1. auf den Kohlenhydratstoffwechsel

diabetogene Stoffwechsellage

Hyperglykämie und Ketoazidose

pathologische Glukosetoleranz

Steroiddiabetes, Polyurie, Nykturie, Polydipsie

2. auf den Eiweißstoffwechsel

Hemmung der Proteinsynthese, negative Stickstoffbilanz

Adynamie, Muskelschwund, Osteoprose im Entwicklungsalter, Hemmung des Längenwachstums und der Epiphysenreifung

3. auf den Fettstoffwechsel

Vollmondgesicht, Büffelnacken, Stammfettsucht,

Hypercholesterinämie, Arteriosklerose, Xanthelasma

4. auf das hämatopoetische System

Polyglobulie, Leukozytose, Eosinopenie, Lymphopenie, Thrombozytose, Senkung des Antithrombins

5. auf das mesenchymale System

Striae rubrae distensae, Purpura
Hemmung der Immunreaktionen

6. Unterstützung der Mineralocorticoid- und Katecholaminwirkungen

Hypertonie und Komplikationen
Hypernatriämie, Hypokaliämie, Alkalose

7. Stimulation von Salzsäuren- und Pepsinproduktion des Magens

Neigung zu Ulzera

8. Einfluß auf zentrales Nervensystem

endokrines Psychosyndrom

Die Bedeutung erhöhter Glucocorticoiddosen im frühen Kleinkindalter für die Entstehung einer Fettsucht und die Hemmung des Längenwachstums wird später beschrieben.

4. KLINIK DER ADIPOSITAS

4.1. Zur Entstehung des Fettgewebes

Das Fettgewebe bildet sich beim Fetus ab der 30. Schwangerschaftswoche, nimmt bis zur Geburt und im 1. Lebensjahr bedeutend zu und bleibt dann während der Kindheit relativ konstant. Nach der Pubertät wird das Fettdepot des Erwachsenen erreicht, welches unter normalen Umständen wiederum relativ konstant bleibt.

Bei normalen Erwachsenen beträgt das Fettgewebe 10-25% der Körpermasse, bei adipösen bis 50% (SALANS 1980).

Die Masse des Fettgewebes wird durch die Zahl und die Größe (Triglyceriddepot) der Fettzellen bestimmt. Im frühen Säuglingsalter ist die Fettzellenvermehrung der dominierende Faktor des Wachstums des Fettgewebes. Während der Pubertät findet ein zweiter aktiver Proliferationsschub statt. Beim Erwachsenen nimmt in der Regel bei gleicher Zellenzahl nur noch die Fettbeladung zu, obwohl bei Tierversuchen auch die Zellenzahl des ausgewachsenen Tieres verändert werden konnte. Bei Tierversuchen konnte durch Überernährung im frühen Alter eine Adipositas erzeugt werden, die das Tier bis ins Alter beibehielt. Andererseits führte Unterernährung während der aktiven Zellenproliferation zu einer geringen Fettgewebssmasse, was auch im späteren Alter das Tier charakterisierte (SALANS 1980).

Diese Auffassung wird jedoch für den Menschen nicht allgemein vertreten. Katamnestiche Untersuchungen haben

widersprüchliche Ergebnisse geliefert. Verschiedene Autoren haben aber festgestellt, daß 80% der adipösen Kinder adipöse Erwachsene werden (ABRAHAM und NORDSIECK 1960, LLOYD 1961, nach SALANS).

4.2. Definition der Adipositas

Als Adipositas bezeichnet man das Vorhandensein einer überdurchschnittlich erhöhten Menge an Fettgewebe im Körper, das zu Übergewicht führt. Von Übergewicht spricht man, wenn das Sollgewicht um 10% überschritten wird. Eine sichere Adipositas oder Fettsucht beginnt bei Überschreiten des Sollgewichts um 15% (WALLACE 1964, BRYANS 1967, nach SALANS).

4.3. Zur Pathogenese der Fettsucht

Fettsucht tritt auf, wenn die Nahrungsaufnahme den Bedarf des Körpers für Stoffwechsel und Wachstum langfristig übersteigt. Der Körper kann Überschußkalorien im Gegensatz zu Wasser und Salz nicht ausscheiden; er speichert sie in Form von Fett, da die Speicherfähigkeit für Kohlenhydrate und Eiweiß gering ist.

Die erhöhte Nahrungszufuhr ist meistens auf erhöhten Appetit zurückzuführen. Die Appetitregulierung wird auf Grund tierexperimenteller Befunde an Ratten im Hypothalamus vermutet.

4.4. Ätiologie

Am familiär gehäuften Vorkommen der Adipositas gibt es keinen Zweifel. Wenn beide Eltern adipös sind, ist zu 80% bei den Kindern mit Adipositas zu rechnen, bei einem adipösen Elternteil zu 40%, im Gegensatz zu 10% bei Kindern nicht adipöser Eltern. Wie weit eine solche Anlage durch Umwelteinflüsse wie familiäre Ernährungsgewohnheiten bestimmt wird, ist schwer abzugrenzen.

Für einen genetisch bedingten Stoffwechseldefekt fehlt jeder Beweis.

Fettsucht als ein weiteres Zeichen eines genetischen Defekts tritt beim Prader-Willi-, Laurence-Moon-Biedl- und Morgagni-Steward-Morel-Syndrom auf.

Von den endokrinologischen Krankheitsbildern führen nur der Hypothyreoidismus und der Hypercortizismus zur Adipositas. Störungen des endokrinen Systems sowie des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels treten meist erst sekundär nach Entwicklung der Fettsucht auf. Sie können jedoch dann die Fettsucht verstärken.

Der beobachtete Hyperinsulinismus der Fettsüchtigen ist nur im Fall der β -Zellen-Hyperplasie oder eines Tumors des Pankreas die Ursache, sonst aber die Folge der erhöhten Kalorienzufuhr.

Insulin aber ist das wichtigste lipogenetisch wirksame Hormon, unter dessen Einfluß Glucose zu Fettsäuren synthetisiert wird. Es fördert die Umwandlung von Fettsäuren in Triglyceride, die im Fettgewebe abgelagert werden und die Fettdepots vergrößern.

Der unter der erhöhten Insulinsekretion absinkende Blutzucker führt zur vermehrten Nahrungsaufnahme, und so entsteht der Circulus, der die Fettsucht unterhält.

4.4.1. Wirkung des Cortisols auf den Fettstoffwechsel

Zu Beginn der vorliegenden Studie bestand der klinische Eindruck, daß die im Säuglingsalter durch Glucocorticoide induzierte Adipositas über die Zeit der Fehldosierung hinaus auf Jahre nicht zu beseitigen war.

Corticoide erhöhen den Appetit möglicherweise über den gesteigerten Kohlenhydratumsatz (Gluconeogenese). Ein großer Teil der neugebildeten Glucose und die durch den erhöhten Appetit überschüssigen Kalorien werden unter Einfluß von Insulin, wie vorher beschrieben, in Form von Fett gespeichert. Als weiterer Grund des erhöhten Hungers wäre die zentrale Wirkung auf die hypothalamische Appetitregulation anzuführen. Diese ist im Rahmen des Psychosyndroms des endogenen Cushings beschrieben.

Die Besonderheit der Fettverteilung beim Hypercortisolismus

läßt sich nicht ganz erklären. Der übermäßige Fettansatz im Bereich der Wangen führt zum Vollmondgesicht, im Nackenbereich zum sogenannten Büffelhöcker und am Unterbauch zur Stammfettsucht.

4.5. Diagnose der Adipositas

Im Allgemeinen wird die Diagnose "Adipositas" ohne jede Schwierigkeit auf den ersten Blick gestellt. Die Bestimmung von Körpergröße und Körpergewicht läßt aus der entsprechenden Tabelle das Sollgewicht ablesen. Die Berechnung des Übergewichtes in Prozent sichert die Diagnose.

Ein weiterer möglicher Maßstab ist die Bestimmung der Trizeps-, Subskapulär- und Suprailiakaal-Hautfettfalten, wobei die Normwerte aus der entsprechenden Tabelle entnommen werden (HERNESMIERI, ZACHMANN, PRADER 1974)

4.6. Gesundheitliche Folgen

Gesundheitliche Folgen einer Adipositas sind weltweit beschrieben und auch dem Laien nicht unbekannt.

Die größere Prädisposition der Fettsüchtigen zu einem Diabetes ist allgemein akzeptiert, die Pathophysiologie ist jedoch in Einzelheiten noch nicht geklärt.

Die bei Adipösen im Plasma erhöhten Triglyceride und das

erhöhte Cholesterol sowie deren Depots erhöhen das Risiko für atherosklerotisch bedingte Koronarerkrankungen, Gefäß-erkrankungen, Myokardinfarkt und zerebralen Insult.

Bei extrem Adipösen kann die Hypoventilation der Lunge zum Pickwick-Syndrom führen.

Bei Kindern und Jugendlichen sind die größten Komplikationen sozial-emotionaler Art. Außerdem besteht das hohe Risiko der Erwachsenenfettsucht. Adipöse Kinder werden oft ausgeschlossen, sehen sich selbst oft nicht als normal an und werden depressiv.

Für AGS-Patienten, die sich sowieso durch ihre lebenslängliche Therapie den gesunden Mitschülern gegenüber benachteiligt fühlen, ist es besonders wichtig, daß ihr äußeres Ansehen nicht durch eine Fettsucht verächtlich wird.

4.7. Zur Therapie der Adipositas

Da der Erfolg der Langzeittherapie der Fettsucht bei Kindern nicht besser ist als bei den Erwachsenen und adipöse Kinder zu 80% adipöse Erwachsene werden, ist die wichtigere Aufgabe der Kinderheilkunde nicht die Therapie, sondern die Prophylaxe der Adipositas im Kindesalter.

5. EIGENES KRANKENGUT

Diese Arbeit untersucht, ob AGS-Patienten mit Glucocorticoidüberdosierung im frühen Kindesalter später ihre Adipositas langjährig beibehalten.

5.1. Patientengruppe und Methodik

Aus dem Krankengut der AGS-Patienten, die in der Universitäts-Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München betreut werden, wurde die Gruppe selektiv untersucht, die bis zum 2. Lebensjahr diagnostiziert und seither behandelt ist. Die Gruppe besteht aus 97 Trägern des 21-Hydroxylase-defekts (69 weiblichen und 28 männlichen).

In dieser Gruppe von 97 Patienten, bei denen die Diagnose früh gestellt worden war, fiel auf, daß 34 Patienten (35% der Gruppe; 21 weibliche und 13 männliche Patienten) eine zum Teil schwere Adipositas aufwiesen. Diese Patienten waren zum großen Teil in den ersten Monaten oder Jahren außerhalb der Kinderklinik München behandelt worden und erst später in diese Universitätsklinik überwiesen worden.

Zum Zeitpunkt der Datensammlung konnten bei keinem Patienten außer der Adipositas Zeichen einer aktuellen Glucocorticoid-Überdosierung festgestellt werden. Auch wurde steroid-chemisch keine total supprimierte NNR festgestellt, da die

Kinder inzwischen seit Jahren für heutige Erkenntnisse gut eingestellt und kontrolliert waren. Aus der Krankengeschichte ging jedoch hervor, daß viele dieser Patienten im frühen Säuglings- und Kleinkindalter Zeichen eines iatrogenen Cushing-Syndroms durch Corticoidüberdosierung gezeigt hatten und immer unter Übergewicht gelitten hatten.

Bei allen 97 Patienten wurden die Längsschnittkurven für Wachstum und Gewicht angelegt. Die Daten stammen aus den 1-2 mal jährlich durchgeführten Kontrolluntersuchungen, welche über Jahre meist vom gleichen Untersucher durchgeführt wurden. In einzelnen Fällen wurden die Hausärzte oder Kliniken, die anfangs die Patienten mitbetreuten, zur Vervollständigung der Daten angeschrieben.

Aus den Längen- und Gewichtskurven ließ sich die Körperoberfläche nach dem Nomogramm nach CRAWFORD, TERRY und ROURKE errechnen.

Die früher gebrauchten, verschiedenen Corticoidpräparate wurden auf die Hydrocortisonäquivalenzdosis sowie auf die Körperoberfläche umgerechnet, so daß einheitliche Daten verglichen werden konnten.

Zur Definition der Adipositas kommt, wie vorher beschrieben, das Übergewicht oder die Summe der drei Hautfettfalten in Frage. Da es sich bei dieser Arbeit um katamnestische Daten handelt und es zeitlich nicht möglich war, alle

Patienten zur Untersuchung anreisen zu lassen, um die Fettfalten zu messen, wurde der Parameter Gewicht zur Adipositasbestimmung genommen. Per definitionem kann bei Überschreiten des Sollgewichts um 15% eine sichere Adipositas festgestellt werden.

Für jeden Patienten wurde das Sollgewicht, welches seiner Körpergröße entsprach, aus Tabellen nach MAASER bestimmt. Gleiche Werte ergaben sich aus der Züricher Longitudinalenstudie nach PRADER.

Die optimale Substitutionsdosis des Hydrocortisons für AGS-Patienten beträgt 15-20 mg/m²/d (bis maximal 25 mg/m²/d). Unter normalen Umständen ist bei höherer Dosis mit Zeichen der Überdosierung zu rechnen.

Für die eigene Untersuchung wurde als oberste Grenze der "normalen" Substitutionsdosis 30 mg/m²/d festgesetzt, wobei die Überdosierung in einigen Fällen ein Mehrfaches betrug.

Von den 97 Patienten hatten 61 eine Dosis unter 30 mg/m²/d im frühen Säuglingsalter und im Kleinkindalter bis zum 2. Lebensjahr erhalten. Die zweite Gruppe von 36 AGS-Patienten hatte im Säuglingsalter oder frühen Kleinkindalter eine Hydrocortisonäquivalenzdosis über 30 mg/m²/d erhalten.

5.2. Ergebnisse

Den Einfluß normaler oder überhöhter Corticoiddosierung im Säuglingsalter und frühen Kleinkindalter auf das spätere Körpergewicht zeigt Tab.3.

Tab.3. Verhalten des Gewichtes zur im Säuglingsalter erhaltenen Hydrocortison(HC)-Dosis.

	NORMALGEWICHT	ADIPOSITAS
HC<30 mg/m ² /d	54	7
HC>30 mg/m ² /d	9	27

Von den 61 Patienten, bei denen eine reguläre Substitutionsdosis und keine Überdosis gegeben worden war, hatten 89% ein normales Gewicht und 11% Übergewicht. Bei drei dieser 7 adipösen Patienten, welche sowohl im Kleinkindalter wie auch später immer eine optimale Einstellung hatten, ist eine schwere Adipositas bei den Eltern beschrieben, so daß die kleine Restzahl der Häufigkeit der Adipositas in der normalen Bevölkerung entspricht.

Bei den 36 AGS-Patienten, welche im Säuglingsalter und frühen Kleinkindalter mit überhöhten Cortisoldosen behandelt

worden waren und bei denen im Kleinkindalter schon Zeichen eines exogenen Cushing-Syndroms beschrieben worden waren, wurde trotz späterer Umstellung auf optimale Substitution in 75% eine langfristig anhaltende Adipositas festgestellt, die schwer oder gar nicht gebessert werden konnte.

Statistisch wurden die Daten der beiden Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Mit einer Signifikanz von $p < 0.0001$ läßt sich sagen, daß eine ursächliche Beziehung zwischen Corticoidüberdosierung im Säuglingsalter und frühen Kleinkindalter und der langfristig anhaltenden Adipositas bis zum Erwachsenenalter anzunehmen ist.

Eine mögliche Erklärung wäre, daß die frühe Überdosierung zum Zeitpunkt der Zellenproliferation der Fettgewebssmasse geschah und daß auch die Fettablagerung durch die Corticoide erhöht war. Wenn bei 80% der adipösen Kinder mit Adipositas im Erwachsenenalter zu rechnen ist, so entsprechen dem die 75% Adipösen von insgesamt 36 überdosierten Patienten des eigenen Krankenguts.

Die Gewichtskurven der 54 Patienten, die seit dem frühen Alter eine optimale Einstellung hatten, entsprechen den Gewichtskurven der normalen Bevölkerung.

Tab.4 zeigt aus der Patientengruppe, die im frühen Kleinkindalter überdosiert wurde, die Zeit der erhaltenen Überdosis und das prozentuale Übergewicht zur Zeit der

Tab.4. Darstellung der Daten einzelner Patienten mit Alter, in dem überdosiert wurde, erhaltener Hydrocortisonäquivalenzdosis und derzeitigem Übergewicht.

PAT.	ÜBERDOSIERUNG		ÜBERGEWICHT in %
	Zeitspanne von - bis	Hydrocortison- Äquivalenzdosis mg/m ² /d	
K.S.	0- 6 Mon	30-45	60
M.C.	0- 2 Jhr	40-80	17
A.F.	0- 1 Jhr	35-50	15,6
S.P.	0- 6 Mon	35-50	23
S.A.	1- 2 Jhr	50	15
S.S.	1- 2 Jhr	50	15
W.C.	0- 6 Mon	40-200	26
A.N.	0- 2 Jhr	40-130	27
K.A.	0-18 Mon	40	15
R.M.	1- 3 Jhr	65-95	26
S.B.	0- 6 Mon	120-200	35
S.M.	0- 7 Mon 1- 4 Jhr	250 80-140	30
B.I.	0- 2 Jhr	100	20
B.S.	0- 2 Jhr	60-80	46
B.B.	6-12 Mon 1- 6 Jhr	100-170 100	33,7
K.M.	0- 2 Jhr 2- 4 Jhr	100-500 50-70	109
N.A.	1- 2 Jhr	60	33,5
S.I.	1- 2 Jhr	60	30
S.M.	1- 3 Jhr	30-50	15
K.T.	0- 6 Mon 6-12 Mon	40-100 35	65
W.E.	1- 3 Jhr	40-60	20
T.M.	0- 9 Mon	120-200	73
W.S.	0- 2 Jhr	100-140	33
E.M.	0-3 ¹ / ₂ Jhr	70-100	15,5
R.M.	0- 3 Mon	60	37,5
H.P.	0- 6 Mon	50-60	40
V.A.	im Kleinkindalter mit Cushingzeichen aus USA überwiesen		18

Datensammlung. Das Übergewicht reicht von 15% bis 109% mit einem Durchschnittswert von 37%.

5.3. Gründe der Überdosierung

Der Grund der Überdosierung war von Fall zu Fall verschieden. Bei Einigen überschreitet die erhaltene Menge wenig die damals empfohlenen, heute als Überdosis empfundenen Äquivalenzwerte. Andere wurden wegen mangelnder Erfahrung und aus Angst, die Dosis zu niedrig anzusetzen, zeitweise schwer überdosiert.

Ein weiterer Fehler war die falsche Beurteilung der C17-Ketosteroide unter Hydrocortisonbehandlung. Bei Überschreiten der optimalen Suppressionsdosis steigen die Ketosteroide wieder an, da ein Teil des applizierten Hydrocortisons vom Organismus zu C17-Ketosteroiden metabolisiert wird.

Bei ungenügender Mineralocorticoidgabe beim Salzverlustsyndrom werden zur Suppression der NNR überhöhte Glucocorticoiddosen benötigt.¹ Auch dieses kann der Grund für Corticoidüberdosierung mit deren Nebenwirkungen sein.

Durch den Vergleich von Befunden stationär durchgeführter steroidchemischer Kontrolluntersuchungen (früher die Norm) mit ambulant erhobenen Daten (heute das übliche Verfahren) ist erwiesen, daß der Streß des Krankenhausaufenthalts

über erhöhte Corticoidausscheidung zu Fehleinschätzungen bezüglich der nötigen Dosis führt.

Bei einigen Kindern bewirkte eine starke Corticoidüberdosierung eine echte Immunsuppression mit häufigen Infekten im Säuglingsalter. Bei 5 auswärtig stark überdosierten AGS-Patienten war es sogar zu einer eitrigen Meningitis gekommen. Aus übermäßiger Vorsicht wurde die erhöhte Dosis dann über Monate beibehalten.

5.4. Beispiele



Abb.4. Patient H.P.

links im Alter von 6 Monaten mit deutlichen Zeichen eines Cushing-Syndroms nach Cortisol-Überdosierung seit Geburt;

rechts 1 1/2 Jahre nach Korrektur der Einstellung.

1. Patient H.P., Träger des Salzverlustsyndroms beim 21-Hydroxylasedefekt, welches im Neugeborenenalter diagnostiziert wurde, erhielt bis zum 6. Lebensmonat 50-60 mg/m²/d Hydrocortison wegen immer zu hoher C17-Ketosteroide. Später wurde er überwiesen, um die Inkongruenz zwischen klinischen Zeichen einer Überdosierung (Cushing-Syndrom mit Hypertonie) und den steroidchemischen Befunden, die einer falsch eingeschätzten "Unterdosierung" entsprachen, zu klären. Die vorsichtige Neueinstellung ergab einen Bedarf von nur 15 mg/m²/d Hydrocortison. Diese Dosis konnte über Jahre beibehalten werden. Die Cushing-Zeichen verschwanden. Die Wachstumsrate verbesserte sich, jedoch liegt sein Gewicht bis zum Datum der Datensammlung (9 Jahre später) 40% über dem Sollgewicht (Abb.4,5).
2. Patientin K.M., bei der im Alter von 14 Tagen das Salzverlustsyndrom des 21-Hydroxylasedefekts diagnostiziert wurde. In den ersten 6 Monaten erhielt sie Prednison in einer Hydrocortisonäquivalenzdosis von 100-500 mg/m²/d, dann bis zum 2. Lebensjahr durchschnittlich 50 mg/m²/d. Mit 2 Jahren erkrankte sie an einer akuten eitrigen Meningitis. Trotz enormer Wachstumsverzögerung ist die Patientin seit dem Kindesalter adipös. Heute im Alter von 19 Jahren überschreitet sie ihr Sollgewicht um 109% und verfehlte ihre Zielgröße um 20 cm (Abb.6).

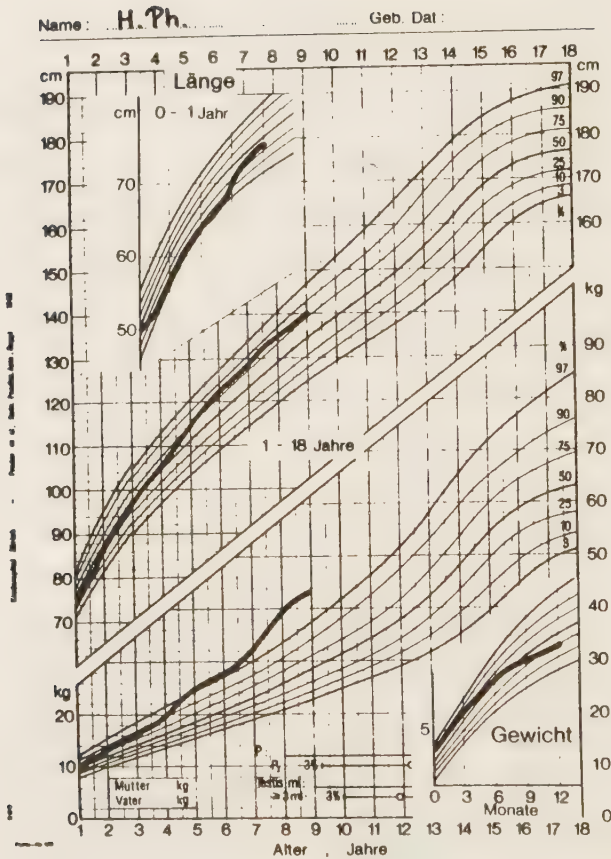


Abb.5. Längen- und Gewichtskurven des Patienten H.P., welcher bis zum 6. Lebensmonat 50-60 mg/m²/d Hydrocortisonäquivalenzdosis erhielt.

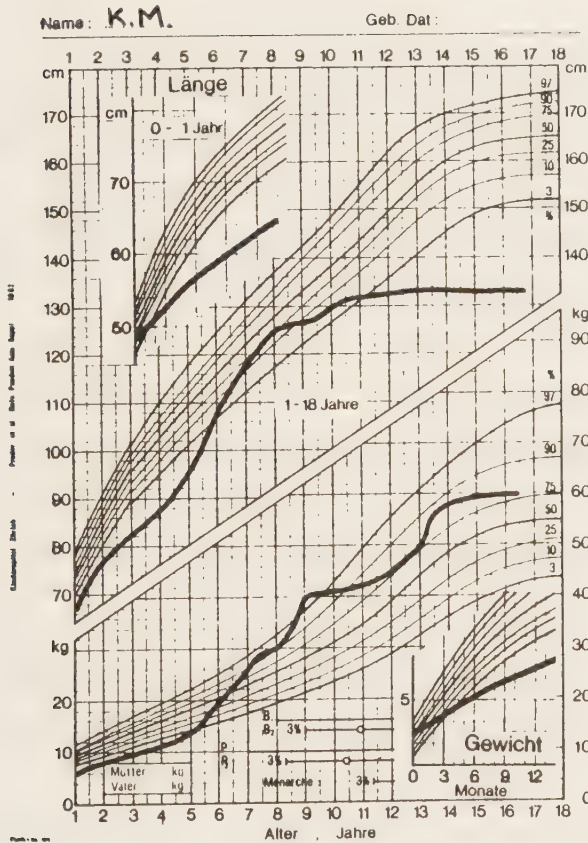


Abb.6. Längen- und Gewichtskurven der Patientin K.M., bei der die Überdosierung zu einer Immunsuppression führte.

Daß durch physiologische Substitutionstherapie mit Corticoiden keine Adipositas entsteht, zeigen die 89% der Patienten, die bei optimaler Einstellung eine normale Körperform haben. Da heute diese optimale Einstellung über Kontrolle der Harnsteroiden möglich ist, hat sich auch in dieser Hinsicht die Prognose der AGS-Patienten entscheidend gebessert.

6. WIRKUNG DER GLUCOCORTICOIDE AUF DAS LÄNGENWACHSTUM

Es ist eine wohlbekannte pädiatrische Erfahrung, daß bei Kindern, welche überphysiologischen Dosen von Glucocorticoiden ausgesetzt sind - sei es in Form eines endogenen Cushing-Syndroms oder eines exogen induzierten Hypercortisolismus - eine Wachstumsverzögerung bis zum Minderwuchs beobachtet wird.

Diese Wachstumsverzögerung ist um so ausgeprägter, je höher die applizierte Glucocorticoiddosis, je länger und je früher der Organismus diesem Zustand ausgesetzt war.

Der Pathophysiologie dieses verminderten Wachstums scheinen mehrere Faktoren zugrunde zu liegen. Einerseits besteht eine geringere Wachstumshormonsekretion, vermutlich durch Unterdrückung der nächtlichen Wachstumshormonspitzen. Andererseits ist auch die Somatomedinproduktion

beeinflußt, da es sich hier um einen proteinsynthetischen Prozeß handelt, der von erhöhtem Glucocorticoid katabol beeinflußt wird (ZIEGLER 1984).

1985 erschien eine Arbeit von UNTERMANN und PHILLIPS, in der beschrieben wird, daß Corticoide eine Erhöhung der zirkulierenden Somatomedininhibitoren bewirken, wodurch die Somatomedinaktivität geringer wird.

Eine weitere Komponente ist die Wirkung der Glucocorticoide auf die Osteoblastentätigkeit. Die alkalische Serumphosphatase nimmt ab; sie stellt den Marker der verminderten Osteoblastentätigkeit dar (katabole Glucocorticoidwirkung). Der langzeitige Hypercortisolismus führt über eine herabgesetzte Calciumabsorption und erhöhte Ausscheidung zu einer negativen Calciumbilanz. Diese erklärt wiederum den begleitenden leichten sekundären Hyperparathyreoidismus, dem auch eine Wachstumshemmung zuzuschreiben ist.

Die gehemmte Osteoblastentätigkeit und der sekundäre Hyperparathyreoidismus führen auch zur Osteoporose, eine der häufigsten Komplikationen des Cushing-Syndroms.

Wie weit das gehemmte Wachstum aufgeholt werden kann, wenn der Organismus keinem Hypercortisolismus mehr ausgesetzt ist (catch-up), ist nicht vorauszusagen, ist aber sicher von der Expositionszeit abhängig.

Die Angaben zum catch-up sind widersprüchlich. In Tierversuchen beobachteten MOSIER et al. 1971, daß Ratten, welche im frühen Säuglingsalter mit hohen Dosen Corticoiden behandelt waren, nach Beendigung der Behandlung kein catch-up aufwiesen. Ursächlich fanden sie biochemische und strukturelle Veränderungen im Knorpel dieser wachsenden Tiere.

Von denselben Autoren erschien 1972 die Beschreibung einer kleinen Patientin, welche durch ein endogenes Cushing-Syndrom lange Zeit hohen Cortisonmengen ausgesetzt war. Auch bei ihr stellte sich nach Beseitigung der zugrundeliegenden Ursache kein catch-up ein.

6.1. Endgröße der AGS-Patienten

Bei unbehandelten AGS-Patienten ist die verminderte Endgröße durch den frühen Epiphysenschluß, ausgelöst durch die Androgenüberproduktion, bedingt.

Ziel der 1950 eingeführten Therapie ist die Normalisierung der ACTH-Sekretion durch Cortisolsubstitution. Mit Abfall der ACTH-Sekretion fällt die pathologische adrenale Androgenproduktion weg. Die Substitutionsdosis liegt etwa in Höhe der physiologischen Sekretionsrate.

Im folgenden Abschnitt wird die erreichte Endgröße der AGS-Patienten des eigenen Krankenguts mit den Ergebnissen

anderer Arbeitsgruppen verglichen.

Schon 1966 erschien von BERGSTRAND die erste Veröffentlichung über die Ergebnisse der Corticoidbehandlung in Bezug auf die erreichte Endgröße der AGS-Patienten. Er beschrieb 28 Patienten, die seit dem frühen Säuglingsalter mit optimaler Behandlung eine normale Endgröße erreicht hatten im Gegensatz zu denen, die eine höhere Dosis bekommen hatten.

1968 führte RAPPAPORT aus Paris das gehemmte Wachstum seiner Patienten auf die Überdosis an Cortisol in den ersten zwei Lebensjahren zurück und beschrieb, daß seine Patienten auch später kein catch-up vorweisen konnten. Im gleichen Jahr beschrieben zwei Autoren unabhängig voneinander (LARON aus Israel und STEMPFEL aus Kalifornien), daß die Langzeitpräparate (Prednison, Prednisolon, Triamcinolon, Dexamethason) eine größere Hemmung des Längenwachstums bedingen als die Äquivalenzdosis an Hydrocortison.

Dies wurde von SPERLING 1971 aus Pittsburgh, von BAILEY und KOMROVER 1974 aus Manchester und von BROOK et al. 1974 aus Zürich bestätigt.

1970 beschrieben auch RAITI und NEWNS die Corticoidüberdosierung als Faktor für das gehemmte Längenwachstum ihrer AGS-Patientengruppe aus London.

Aus den 1974 veröffentlichten Ergebnissen von BROOK et al. geht hervor, daß die beste Endgröße bei den seit dem Säuglingsalter behandelten Patienten zu erwarten ist, wobei keine Differenz zwischen den beiden Gruppen des 21-Hydroxylasedefekts - mit oder ohne Salzverlust - zu sehen war. Späte Diagnose einerseits, Überdosierung andererseits sowie die Verwendung von Langzeitpräparaten hatten einen negativen Einfluß auf die Endgröße. Als neue optimale Dosierung schlugen sie vor:

Hydrocortison	24 mg/m ² /d	oder
Cortison	44 mg/m ² /d	oder
Prednison	6,5 mg/m ² /d.	

Hohe Abenddosis bedingt schlechteres Wachstum.

1975 wurde die optimale Dosis weiter herabgesetzt, Hydrocortison auf 18,5 mg/m²/d und Prednison auf 3,7 mg/m²/d. Für frühe Diagnose wurde ein Screening vorgeschlagen.

Diese Arbeit wurde 1978 von KIRKLAND et al. aus Houston in all ihren Punkten bestätigt. Aus deren Krankengut geht hervor, daß die Gruppe mit früher Diagnose und optimaler Therapie die Durchschnittsendgröße der normalen Bevölkerung erreicht.

Hingegen wurde 1978 von URBAN et al. aus Baltimore in seinem Krankengut das Alter bei Therapiebeginn nicht als ausschlaggebender Faktor für bessere Endgröße gefunden.

Als Kritik an diesem Befund wäre zu sagen, daß das frühe Alter allein nicht für eine normale Endgröße genügt, sondern auch die Dosiseinstellung der Langzeittherapie von Bedeutung ist, wie auch aus RAPPAPORTS Veröffentlichung 1974 hervorgeht. Aus seiner vor dem 18. Lebensmonat diagnostizierten Patientengruppe hatten diejenigen, welche weniger als $30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ Corticoiddosis bekommen hatten, eine normale Endgröße. Im Gegensatz dazu hatte eine Gruppe ebenfalls früh Diagnostizierter, die aber mehr als $30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ bekommen hatten, eine sehr viel schlechtere Endgröße erreicht.

Eine erstaunliche Arbeit wurde 1986 in Form eines Abstracts und eines Posters auf dem Meeting der European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) von DiMARTINO et al. in Zürich veröffentlicht. Die Autoren der Arbeitsgruppe aus New York fanden keinen Unterschied beim Vergleich der Endgröße dreier unbehandelter Patientinnen mit der Behandelten. Auch war kein Unterschied zwischen guter oder schlechter Kontrolle, früher oder später Diagnosestellung und Trägern der einfachen Form oder des Salzverlustsyndroms. Die Durchschnittsendgröße aller AGS-Patienten war kleiner als die der normalen Bevölkerung.

Zu dieser Arbeit wird nach Darstellung des eigenen Krankenguts Stellung genommen (s.S.53).

6.2. Eigenes Krankengut

6.2.1. Patientengruppe und Methodik

Aus dem Krankengut der AGS-Patienten, die in der Universitäts-Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München betreut werden, wurde jene Gruppe selektiv untersucht, bei der die Diagnose bis zum 2. Lebensjahr gestellt worden war und die ihre Endgröße bereits erreicht hatte.

Die Gruppe besteht aus 8 männlichen und 33 weiblichen Patienten. Das genetische Geschlecht ist durch Karyotypie gesichert. Das Alter der 8 männlichen Patienten beträgt zur Zeit der Datenerhebung 15-33 Jahre, das der weiblichen Patienten 15-26 Jahre. Die Endgröße ist bei röntgenologisch gesichertem Epiphysenschluß gemessen. Bei den 5 Patienten, welche bereits ein Alter von 15 Jahren erreicht hatten, wurde die Endgröße mit großer Zuverlässigkeit nach GREULICH und PYLE errechnet.

Alle Patienten wurden vom gleichen Untersucher mit der gleichen Meßlatte gemessen; die Messungen der Endgröße wurden bei den 1-2 mal jährlich durchgeführten Kontrollen wiederholt.

Die insgesamt 41 Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die Patienten der ersten Gruppe (3 männl.; 4 weibl.)

hatten im frühen Säuglingsalter bis zu $30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ Hydrocortison oder andere Glucocorticoide in Äquivalenzdosis erhalten. Die Patienten der zweiten Gruppe (5 männl.; 19 weibl.) hatten im Säuglingsalter bis zum 2. Lebensjahr über Monate Hydrocortison oder Langzeitpräparate in einer Äquivalenzdosis, die über $30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ lag, erhalten. In einigen Fällen betrug die Überdosierung ein Vielfaches.

Um einheitliche Daten zu erreichen, wurde die Tagesdosis des erhaltenen Präparats auf Hydrocortisonäquivalente und auf m^2 Körperoberfläche umgerechnet.

Die Körperoberfläche wurde jeweils aus Länge und Gewicht nach den Tabellen von CRAWFORD, TERRY und ROURKE bestimmt; für jeden Patienten wurden die Längsschnittkurven für Wachstum und Gewicht angelegt, so daß fortlaufende Daten der Oberflächendosis erhalten wurden.

Die Patienten wurden meistens zweimal jährlich vom gleichen Untersucher über Jahre gesehen, gemessen und gewogen.

6.2.2. Ergebnisse

Die erreichte Endgröße der 3 männlichen Patienten, welche keine Überdosis im Säuglingsalter erhalten hatten, wird in Tab.5 gezeigt, wobei auch Alter bei Diagnosestellung und Typ des 21-Hydroxylasedefekts (21OH +/- SV = 21-Hydroxylasemangel mit/ohne Salzverlust) erfaßt sind.

Tab.5. Alter bei Diagnosestellung, Typ des Enzymdefekts und Endgröße von 3 nicht überdosierten männlichen Patienten.

PATIENT	ALTER BEI DIAGNOSE Monate	AGS-TYP	ENDGRÖSSE cm
H.T.	0-1	21OH+SV	174
L.M.	16	21OH-SV	174
M.C.	0-1	21OH+SV	177

Die Endgröße der 14 weiblichen Patienten, deren Alter bei Diagnosestellung sowie Typ des 21-Hydroxylasedefekts wird in Tab.6 gezeigt.

Tab.6. Alter bei Diagnosestellung, Typ des Enzymdefekts und Endgröße von 14 nicht überdosierten weiblichen Patienten.

PAT.	ALTER BEI DIAGNOSE Monate	AGS-TYP	ENDGRÖSSE cm
C.U.	0-1	21OH +SV	157
E.S.	0-1	21OH +SV	169
F.A.	9	21OH -SV	159
F.B.	0-1	21OH -SV	167
H.S.	0-1	21OH +SV	157,6
K.E.	0-1	21OH -SV	156
K.G.	0-1	21OH +SV	158
L.B.	0-1	21OH +SV	154,5
P.E.	0-1	21OH -SV	157,5
R.E.	7	21OH -SV	156
W.S.	0-1	21OH -SV	166
W.T.	0-1	21OH +SV	160,9
H.C.	0-1	21OH +SV	154
M.S.	0-1	21OH +SV	160

Die Tabellen der Patienten, welche im Säuglingsalter überdosiert waren, enthalten zusätzlich die Hydrocortison-Äquivalenzdosis der kritischen Zeit.

Tab.7. Alter bei Diagnosestellung, Typ des Enzymdefekts, Alter während der Überdosierung und erhaltene Dosis sowie Endgröße von 5 Überdosierten männlichen Patienten.

PAT.	ALTER BEI DIAGNOSE	AGS-TYP	ÜBERDOSIERUNG		ENDGRÖSSE cm
			Zeitspanne von - bis	Hydrocortison- Äquivalenzdosis mg/m ² /d	
B.I.	Säuglingsalter	21OH +SV	bis 2. LJ	80-100	167
E.M.	Neugeborenenalter	21OH +SV	bis 2. LJ	70-100	163
W.E.	1 Jahr	21OH +SV	bis 2. LJ	40-60	165
S.S.	Neugeborenenalter	21OH +SV	bis 1. LJ	50-500	159
V.A.	Neugeborenenalter	21OH +SV	wurde aus USA überwiesen mit Cushing-Syndrom		167

Tab.8. Alter bei Diagnosestellung, Typ des Enzymdefekts, Alter während der Überdosierung und erhaltene Dosis sowie Endgröße von 19 Überdosierten weiblichen Patienten.

PAT.	ALTER BEI DIAGNOSE Monate	AGS-TYP	ÜBERDOSIERUNG		ENDGRÖSSE cm
			Zeitspanne von - bis	Hydrocortison- Äquivalenzdosis mg/m ² /d	
B.S.	0-1	21OH +SV	0-12 Mon	40-80	156
B.B.	0-1	21OH +SV	0-24 Mon	100-170	148
K.M.	0-1	21OH +SV	0-24 Mon	100-500	133
M.C.	0-1	21OH +SV	0-12 Mon	40-80	147
N.A.	0-1	21OH +SV	0-12 Mon	70-100	152
S.I.	12	21OH -SV	12-24 Mon	60	156
S.M.	10	21OH -SV	10-24 Mon	30-50	159
S.A.	12	21OH -SV	12-24 Mon	50	153
S.S.	12	21OH -SV	12-24 Mon	50	156
T.M.	0-1	21OH +SV	0- 9 Mon	120-200	150
W.C.	0-1	21OH +SV	0- 6 Mon	40-200	148
W.S.	0-1	21OH -SV	0-24 Mon	100-140	153,7
H.O.	0-1	21OH +SV	0-24 Mon	30-80	155
B.S.	0-1	21OH +SV	0-24 Mon	50-100	162
D.X.	0-1	21OH +SV	0-12 Mon	60-100	168
G.B.	0-1	21OH +SV	0-18 Mon	50-100	166
N.G.	0-1	21OH +SV	0-24 Mon	45-80	159,7
R.B.	0-1	21OH +SV	0-24 Mon	60-100	159,7
Z.B.	0-1	21OH +SV	0- 9 Mon	35-50	150

Für die statistische Auswertung der Daten wurden die durchschnittlichen Endgrößen errechnet. Diese Mittelwerte wurden sowohl mit dem T-Test als auch - wegen zum Teil niedriger Fallzahl - mit dem parameterfreien U-Test auf ihre statistische Signifikanz überprüft.

Tab.9. Vergleich der Endgrößen bei normal- und überdosierten AGS-Patienten.

	HYDROCORTISONDOSIS		T-TEST	U-TEST
	<30 mg/m ² /d	>30 mg/m ² /d		
ENDGRÖSSE ♂ cm	n=3 $\bar{x}$ = 175 SD $\bar{x}$ ± 1,73	n=5 $\bar{x}$ = 164,2 SD $\bar{x}$ ± 3,34	2p < 0.01	2p < 0.05 *
ENDGRÖSSE ♀ cm	n=14 $\bar{x}$ = 159,5 SD $\bar{x}$ ± 4,69	n=19 $\bar{x}$ = 154,3 SD $\bar{x}$ ± 7,83	2p < 0.05	2p < 0.05 exakt: p=0.0315
* Bei der geringen Fallzahl (3 und 5) gibt es keine Tafelwerte für höhere Signifikanzen (vgl. SACHS 1974).				

Sowohl bei männlichen wie bei weiblichen Patienten ist die erreichte Endgröße bei den nicht überdosierten besser.

Hier wurden nur absolute Endgrößen verglichen. Wesentlich aussagekräftiger sollte der Vergleich des Längendefizits zur Zielgröße sein, daher wurden auch diese Daten berechnet, verglichen und statistisch ausgewertet.

Die Zielgröße wird aus der Elterngröße nach der Formel von TANNER (1970) bestimmt:

$$\begin{aligned} \text{bei Jungen} &= \frac{\text{Vater} + \text{Mutter} + 13}{2} \\ \text{bei Mädchen} &= \frac{\text{Vater} + \text{Mutter} - 13}{2} \end{aligned}$$

Die Abb.7 und 8 zeigen, wie sich in den beiden Gruppen der nicht überdosierten und überdosierten Patienten ihre Endgröße zur Zielgröße verhält.

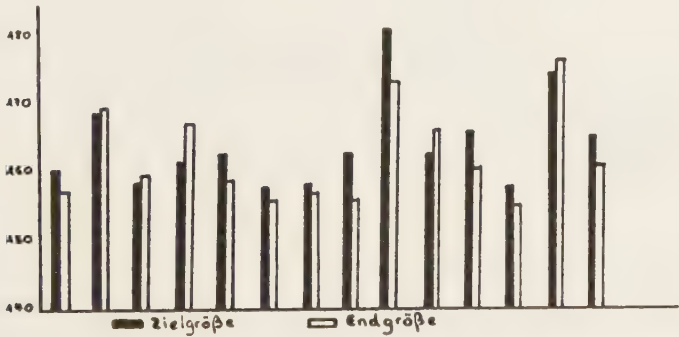


Abb.7. Verhältnis der Endgröße zur Zielgröße in der Gruppe der nicht überdosierten Patienten (n= 14).

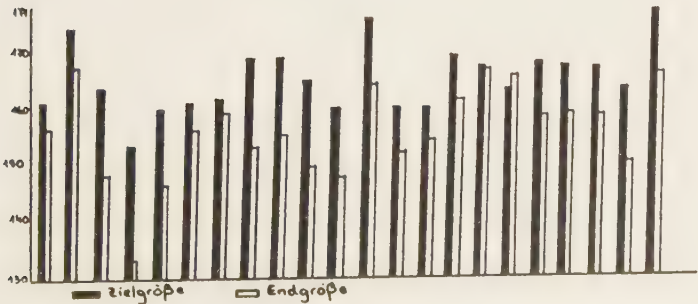


Abb.8. Verhältnis der Endgröße zur Zielgröße in der Gruppe der überdosierten Patienten (n= 22).

Für die statistische Auswertung wurde das durchschnittliche Längendefizit zur Zielgröße jeder Gruppe errechnet. Die Differenzen wurden mit dem T-Test bzw. dem exakten Fishertest überprüft.

Tab.10. Durchschnittliche Differenz zwischen Endgröße und Zielgröße bei normal- und überdosierten AGS-Patienten.

	HYDROCORTISONDOSIS		T-TEST	EXAKTER FISHER-TEST
	<30 mg/m ² /d	>30 mg/m ² /d		
ENDGRÖSSE minus ZIELGRÖSSE (cm)	$\bar{X} = -1,63$ SD $\bar{x} \pm 4,14$	$\bar{X} = -9,18$ SD $\bar{x} \pm 5,42$	2p <0.001	p <0.01

Bezieht man die Endgröße auf die Zielgröße, so erreichen AGS-Patienten mit Corticoidüberdosierung im Säuglingsalter oder in den beiden ersten Lebensjahren hochsignifikant schlechtere Werte als nicht überdosierte Patienten.

Deutlich wird das viel schlechtere Abschneiden des durchschnittlichen Längendefizits zur Zielgröße der im Säuglingsalter überdosierten Patienten noch einmal in Abb.9.

Der Vergleich der erreichten Endgröße mit der Zielgröße ergibt einen exakteren Wert, wie an Hand des nächsten Beispiels gezeigt wird.

Verglichen werden zwei Patientinnen:

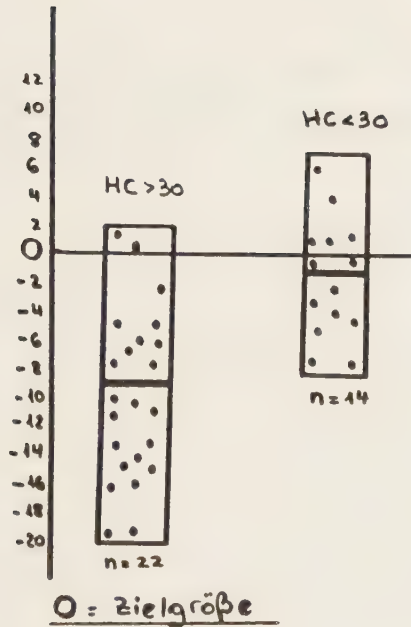


Abb.9. Einzelwerte und Mittelwerte des Längendefizits zur Zielgröße bei Überdosierten und nicht Überdosierten Patienten.

HC > 30 = Hydrocortisonäquivalenzdosis > 30 mg/m²/d
HC < 30 = Hydrocortisonäquivalenzdosis < 30 mg/m²/d

Beispiel 1:

E.J., Trägerin des 21-Hydroxylasedefekts mit Salzverlustsyndrom, im Neugeborenenalter diagnostiziert, optimale Kontrolle bis zum Erwachsenenalter bei Hydrocortisonäquivalenzdosis von durchschnittlich 15-25 mg/m²/d.
Erreichte Endgröße: 169 cm.

Hieraus ergibt sich, daß beide Patientinnen eine optimale Endgröße erreichten, welche mit der Zielgröße nahezu identisch ist, obwohl die Absolutwerte der Endgrößen unterschiedlich sind.

Die meisten Autoren vergleichen nur absolute Endgrößen miteinander ohne Rücksicht auf familiär genetische Einflüsse auf das Wachstum (Zielgröße) der einzelnen Patienten, was zu sehr unterschiedlichen, nicht vergleichbaren Ergebnissen in den Veröffentlichungen führt.

Der letzten, 1986 aus New York stammenden Veröffentlichung von DiMARTINO et al. muß widersprochen werden, da eine Idealgruppe mit früher Diagnose und optimaler Dosierung nicht abgegrenzt wurde.

Da sowohl Über- wie Unterdosierung zu schlechter Endgröße führen und da die in den ersten 15 Jahren nach Therapieentdeckung vorgeschlagene Dosis heute als Überdosis bewiesen ist, kann erst aus der nächsten Generation von Daten die verbesserte Endgröße gesehen werden.

Aus den eigenen Ergebnissen kann nur bestätigt werden, daß weder das Alter bei der Diagnose noch die optimale Therapieeinstellung als einzelne Faktoren die Endgröße bestimmen. Daß aber die Zielgröße erreicht werden kann, wenn sowohl die frühe Diagnose wie auch die optimale

Therapieeinstellung gelingt, wird an Hand von 17 Patienten gezeigt. In den nächsten Jahren wird eine große Zahl von Patienten das Längenwachstum abschließen. Bei ihnen läßt sich heute röntgenologisch eine Endgröße errechnen, welche der Zielgröße sehr nahe kommt. Diese Patienten waren bei der Datensammlung 13-14 Jahre alt und wurden, wie auch die jüngeren, nicht in die vorliegende Studie hereingenommen.

Bei der 2. Gruppe (Überdosierung) ist nur eine Voraussetzung, nämlich die frühe Diagnose gegeben. In dieser Gruppe ist die Überdosierung im Säuglingsalter der wahrscheinliche Grund der schlechten Endgröße.

Aus dieser Gruppe einige Beispiele:

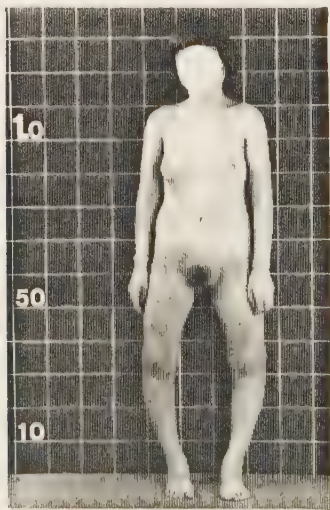


Abb.10. Patientin B.B. im Alter von 12 Jahren nach jahrelanger, bis zu zehnfacher Cortisolüberdosierung.

Pat.B.B.

aus einer auswärtigen Klinik, Trägerin des 21-Hydroxylase-defekts mit Salzverlustsyndrom, die über Jahre bis zum Zehnfachen der optimalen Steroiddosis erhalten hatte. Schwerste Genua vara durch Steroid-Osteochondropathie und narbige Striae distensae. Sie verfehlte ihre Zielgröße um 15,5 cm (Abb.10+11).

Pat.T.M.

AGS-Patientin mit Salzverlustsyndrom, die seit Geburt bis zum Alter von 9 Monaten 120-200 mg/m²/d Hydrocortison-äquivalenzdosis erhalten hatte und deutliche Cushing-Zeichen mit verzögerter Knochenreifung zeigte.

Nach dem 2. Lebensjahr Hydrocortisonäquivalenzdosis von 15-25 mg/m²/d, Normalisierung der Knochenentwicklung und Wachstumsrate, jedoch kein catch-up.

Erreichte Endgröße: 150 cm, womit sie ihre Zielgröße um 15 cm verfehlt.

Bei Datenerhebung im Alter von 17 Jahren besteht ein Übergewicht von 73% (Abb.12).

Pat.K.M.

bereits auf S.37 gezeigt, bei der die Überdosierung zur Immunsuppression mit eitriger Meningitis geführt hatte, verfehlt mit ihrer Endgröße von 133 cm die Zielgröße um 20 cm (Abb.6).

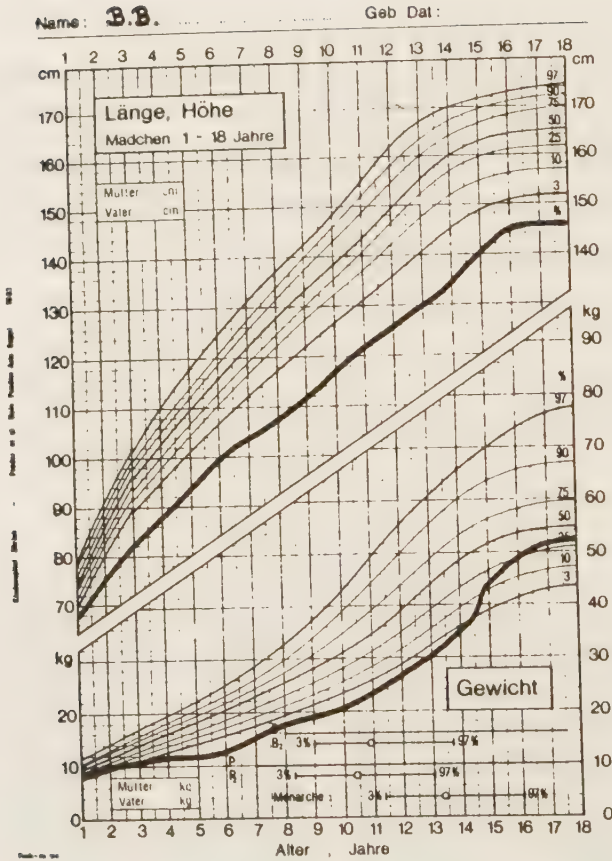


Abb.11. Längen- und Gewichtskurven der Patientin B.B., die über Jahre eine Hydrocortisonäquivalenz bis zum Zehnfachen der Richtdosis erhalten hatte.

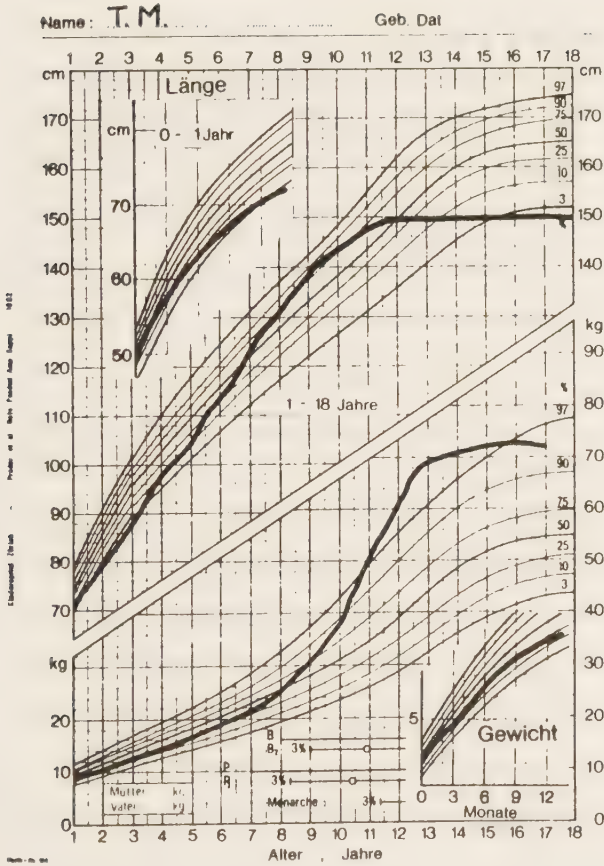


Abb.12. Längen- und Gewichtskurven der Patientin T.M., die bis zum Alter von 9 Monaten 100-200 mg/m²/d Hydrocortisonäquivalenzdosis erhalten hatte.

Die allgemeine Erfahrung lehrt, daß synthetische, insbesondere halogenierte Langzeitsteroidoide leichter zu einer Wachstumshemmung führen als das native Hydrocortison (LARON et al. 1968, STEMPFEL et al. 1968, SPERLING et al. 1971, BAILEY und KOMROVER 1974, BROOK et al. 1974).

Hierzu wäre aus dem eigenen Krankengut ein eineiiges weibliches Zwillingspaar als Beispiel zu nennen:

S.S. und S.A. sind Trägerinnen der einfachen Form des 21-Hydroxylasedefekts, wobei die Diagnose des AGS mit einem Jahr gestellt wurde. Beide hatten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns gleiche Größe und gleichen röntgenologischen Befund. Beide erhielten über 18 Monate die gleiche hohe Hydrocortisonäquivalenzdosis von $50 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ in Form von Prednison.

Mit 2 1/2 Jahren wurde wegen schlechten Wachstums und wegen verzögerter Knochenreifung (minus 1 Jahr) die Äquivalenzdosis auf $10\text{--}20 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ verringert, wodurch die Wachstumsrate verbessert wurde. Die Wachstumskurven blieben jedoch auf einer niedrigeren Perzentile, als der Größe der Eltern entsprach.

Vom 6. bis zum 9. Lebensjahr bestand bei den Zwillingen 1 cm Längenunterschied.

Mit Einverständnis der Eltern wurde im Alter von 9 Jahren

die Therapie mit verschiedenen Präparaten weitergeführt. Damals war es zweifelhaft, ob die Wachstumshemmung mit den synthetischen Präparaten stärker ist als mit dem nativen Hydrocortison.

Der 1. Zwilling, S.S., der 1 cm kleiner war, wurde mit Hydrocortison, die Schwester, S.A., mit Prednison weiterbehandelt, wobei beide nahezu gleiche Äquivalenzdosen erhielten:

- | | | | | |
|-------------|------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| 1. Zwilling | S.S. | (Hydrocortison) | 15-20 mg/m ² /d | Äquivalenzdosis |
| 2. Zwilling | S.A. | (Prednison) | 12-20 mg/m ² /d | |

Schon nach einem Jahr hatte der erste Zwilling, S.S., den 2. Zwilling eingeholt, später sogar um 1 cm überholt. Da man aber unsicher war, ob der 1. Zwilling, S.S. eine höhere Endgröße erreichen würde, wurde die unterschiedliche Therapie mit Einverständnis der Eltern weitergeführt.

Trotz optimaler steroidchemischer Einstellung beider Zwillinge konnte nach 4 Jahren beim 1. Zwilling ein deutlich verbessertes Längenwachstum im Vergleich zur Schwester festgestellt werden. Deshalb wurde mit 12 1/2 Jahren auch der 2. Zwilling, S.A., auf Hydrocortison umgestellt, wobei sich die Wachstumsrate auch bei ihr etwas verbesserte. Beide Mädchen erreichten jedoch ihre Zielgröße nicht, was nach den vorliegenden Ergebnissen auf die Überdosis im frühen Kleinkindalter zurückzuführen ist.

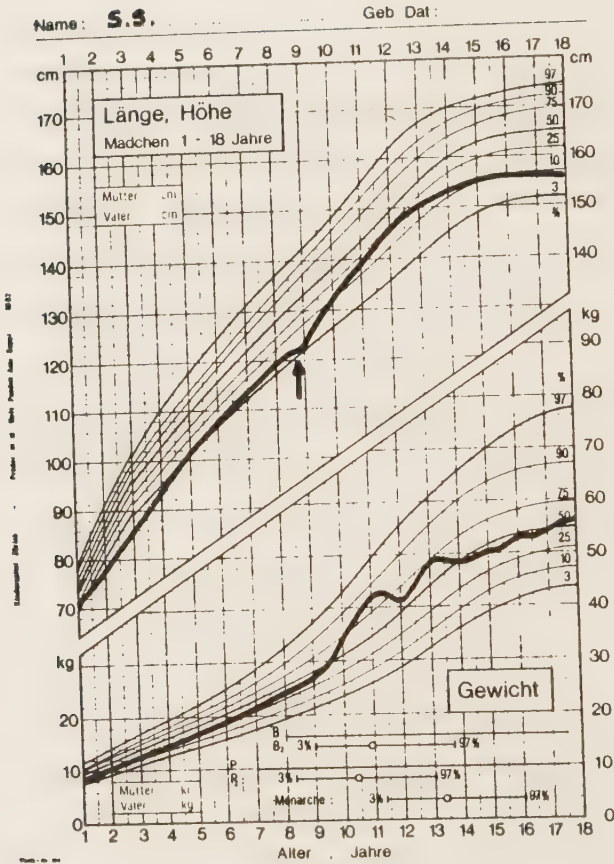


Abb.13. Längen- und Gewichtskurven der Patientin S.S.,
1. Zwillling.

Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der Umstellung
der Therapie von Prednison auf Hydrocortison.

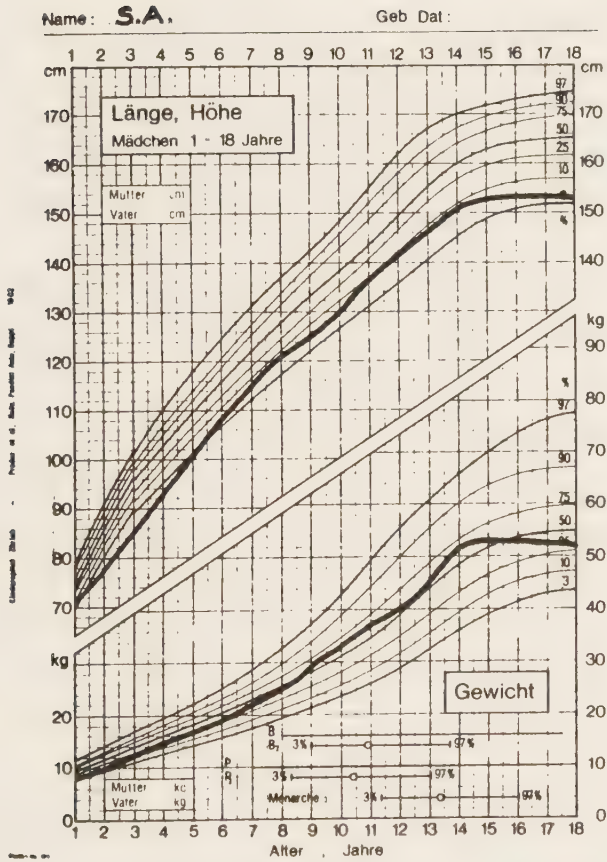


Abb.14. Längen- und Gewichtskurven der Patientin S.A.,
2. Zwilling.
Therapie fast ausschließlich mit Prednison.

Die Endgröße vom 1. Zwilling, S.S., betrug 156 cm. Ihre Zielgröße von 167,5 cm verfehlte sie um 11,5 cm.

Der 2. Zwilling erreichte eine Endgröße von 153 cm im Alter von 18 Jahren wie die Schwester und verfehlte damit die Zielgröße um 14,5 cm.

Beispielhaft erreicht dieses Zwillingspaar mit Überdosierung und Cushing-Syndrom im frühen Kleinkindalter einmal eine schlechte Endgröße, zum anderen haben beide trotz späterer Optimaleinstellung ein Gewicht, das ihr Idealgewicht um 15% überschreitet.

In Bezug auf erreichte Endgröße konnte im eigenen Krankengut kein Unterschied zwischen der einfachen Form des 21-Hydroxylasedefekts und dem Salzverlustsyndrom festgestellt werden. Diese Beobachtung stimmt mit der Arbeit von BROOK et al. 1974 überein.

Das Salzverlustsyndrom wird durch die frühe Salzverlustkrise bald nach der Geburt diagnostiziert. Das unkomplizierte AGS wird bei Mädchen meistens durch die Virilisierung des Genitale früh diagnostiziert. Bei Jungen mit der einfachen Form des Defekts erfolgt oft eine verspätete Diagnosestellung.

Für die frühe Diagnose wurden mehrfach Screening-Tests im Neugeborenenalter vorgeschlagen (BROOK et al. 1974, PANG

et al. 1982, SHIMOZAWA 1984).

Bei guter Kenntnis des Krankheitsbildes sollten die frühen Symptome wie unklare Gedeihstörung, unklares Erbrechen im Säuglingsalter, intersexuelles Genitale, unklare Elektrolytstörung mit Hyponatriämie oder Hyperkaliämie oder unerwarteter Größenwuchs im Kleinkindalter mit Zeichen vorzeitiger Entwicklung durch gezielte Untersuchungen zur rechtzeitigen Diagnose führen.

Für eine optimale Therapie sind die klinischen und steroidchemischen Parameter sowie eine gute Zusammenarbeit des Pädiaters mit Patient und Eltern die Voraussetzung.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Viele Kinder mit adrenogenitalem Syndrom entwickeln eine Adipositas und erreichen nur eine subnormale Endgröße. Diese Arbeit prüft, ob die Corticoidüberdosierung in den beiden ersten Lebensjahren für die spätere Adipositas und das mangelnde Längenwachstum verantwortlich gemacht werden kann. Es wurden 97 AGS-Patienten, die bis zum 2. Lebensjahr diagnostiziert worden waren, in die Studie einbezogen. 61 waren während des ganzen Kindesalters optimal eingestellt mit weniger als 30 mg/m²/d Hydrocortisonäquivalenzdosis. 36 AGS-Kinder hatten während der ersten beiden Lebensjahre eine überhöhte Äquivalenzdosis von mehr als 30 mg/m²/d erhalten. In der Gruppe der nicht Überdosierten weisen später 11% eine Adipositas mit einem Körpergewicht von mehr als 115% auf. In der Gruppe der Corticoidüberdosierten im 1. und 2. Lebensjahr findet sich eine Adipositas in 75% ($p < 0.0001$). 41 Patienten haben ihr Längenwachstum abgeschlossen. Die Endgröße ist in der Gruppe der im 1. und 2. Lebensjahr überdosierten AGS-Patienten entscheidend schlechter. Die mittlere Endgröße der stets gut eingestellten AGS-Mädchen beträgt 159,5 cm ($n = 14$), die der Corticoidüberdosierten liegt bei 154,3 cm ($n = 19$). Die Werte sind mit $p < 0.05$ signifikant different. Trotz kleiner Fallzahl ergibt sich bei Jungen, die gut eingestellt waren, eine mittlere Endgröße von 175 cm, im

Gegensatz zu 164,2 cm der Corticoidüberdosierten ($p < 0.01$). Die Unterschiede der beiden Gruppen werden wesentlich deutlicher, wenn individuell auf die Zielgröße der Eltern bezogen wird. Das mittlere Längendefizit liegt bei den optimal kontrollierten AGS-Patienten bei - 1,63 cm, bei den im 1. und 2. Lebensjahr überdosierten bei - 9,18 cm ($p < 0.001$).

Die vorliegende Studie unterstreicht die Notwendigkeit exakter Therapieüberwachung, um bei Kindern mit AGS eine normale Endgröße und eine normale Körpermitte zu erzielen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Asher P 1966 Fat babies and fat children. The prognosis of obesity in the very young. Arch Dis Child 41:672
- Atherden SM, Barnes ND, Grant DB 1972 Circadian variation in plasma 17-hydroxyprogesterone in patients with congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 47:602
- Bacon GE, Kelch RP 1979 Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review of current knowledge. J Endocrinol Invest 2:93
- Bailey CC, Komrower GM 1974 Growth and skeletal maturation in congenital adrenal hyperplasia. Review of 20 cases. Arch Dis Child 49:4
- Bailey CC, Komrower GM, Palmer M 1978 Management of congenital adrenal hyperplasia. Urinary steroid estimations - review of their value. Arch Dis Child 53:132
- Bergstrand CG 1966 Growth in congenital adrenal hyperplasia. Acta Paed Scand 55:463
- Björntorp P, Sjöström L 1971 Number and size of adipose tissue fat cells in relation of metabolism in human obesity. Metabolism 20:703
- Blodgett FH, Burgin L, Tezzoni D, Gribetz D, Talbot NB 1956 Effect of prolonged cortisone therapy on statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. N Engl J Med 254:636
- Bongiovanni AM, Root AW 1963 The adrenogenital syndrome. New Engl J Med 268:1391

- Bongiovanni AM, Moshang jr T, Parks JS 1973 Maturational deceleration after treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Helv paediat Acta* 28:127
- Bouchard P, Kuttenn F, Mowszowicz I, Schaison G, Raux-Eurin MC, Mauvais-Jarvis P 1981 Congenital adrenal hyperplasia due to partial 21-hydroxylase deficiency. A study of five cases. *Acta Endocrinol* 96:107
- Brook CGD, Zachmann M, Prader A, Mürset G 1974 Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediat* 85:12
- Brook CGD, Lloyd JK, Wolff OH 1972 Relation between age of onset of obesity and size and number of adipose cells. *Brit Med J* 2:25
- Butenandt O 1966 Gestörtes Wachstum beim behandelten kongenitalen adrenogenitalen Syndrom. *Z Kinderheilk* 97:209
- Collipp PJ 1975 Differential diagnosis of childhood obesity. In: Collipp PJ (ed) *Childhood Obesity*. Publishing Sciences Group, Inc., Acton, Massachusetts, p.25
- Crawford JD, Terry ME, Rourke GM 1950 Simplification of drug dosage calculation by application of the surface area principle. *Pediatrics* 5:783
- Crawford JD, Terry ME, Rourke GM 1954 Nomogramm zur Bestimmung von Körperoberfläche aus Gewicht und Länge (nach: Sendroy I, Cecchini L). *J Appl Physiol* 7:6
- David M, Forest MG 1984 Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediat* 105:799

- DiMartino-Nardi J, Stoner E, O'Connell A, New MI 1986
The effect of treatment on final height in classical
congenital adrenal hyperplasia (CAH). The Endocrine
Society 68th Annual Meeting, Anaheim, California.
Endocrinology Suppl 118:85
- Duck SC 1980 Acceptable linear growth in congenital ad-
renal hyperplasia. J Pediat 97:93
- Dumić M, Brkljačić L, Mardešić D, Plavšić V, Lukenda M,
Kaštelan A 1985 "Cryptic" form of congenital adrenal
hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in the
Yugoslav population. Acta Endocrinol 109:386
- Eberlein WR, Bongiovanni AM 1956 Congenital adrenal hyper-
plasia: Inborn error of metabolism. Helv Paediat Acta
11:105
- Elders J, Wingfield BS, McNatt L, Clarke JS, Hughes ER 1975
Glucocorticoid therapy in children. Effect on somato-
medin secretion. Amer J Dis Child 129:1393
- Friedman M, Strang LB 1966 Effect of long-term corticoids
and corticotrophin on the growth of children. Lancet ii:568
- Ghali J, David M et al. 1977 Linear growth and pubertal
development in treated congenital adrenal hyperplasia
due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol 6:425
- Greulich WW, Pyle SI 1970 Radiographic atlas of skeletal
development of the hand and wrist. 2nd edition.
Stanford University Press, Stanford, California.
- Hartog M, Gaafar MA, Fraser R 1964 Effect of corticosteroids
on serum growth hormone. Lancet i:376
- Heinrich U 1984 Adrenogenitales Syndrom. Pathogenese,
Diagnostik, Therapie, Spätmanifestationen, Schwachformen,
Genetik. extracta paediatrica 8:205

- Hendricks SA, Lippe BM, Kaplan SA, Lavin N, Mayes DM 1982
Urinary and serum steroid concentrations in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Amer J Dis Child* 136:229
- Hernesniemi I, Zachmann M, Prader A 1974 Skinfold thickness in infancy and adolescence. A longitudinal correlation study in normal children. *Helv Paediat Acta* 29:523
- Holsboer F, Knorr D 1977 Determination of urinary 17-hydroxypregnanolone by gas chromatography-mass spectrometry in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem* 8:1197
- Honour JW, Anderson JM, Shackleton CHL 1983 Difficulties in the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in early infancy: the 11 β -hydroxylase defect. *Acta Endocrinol* 103:101
- Hövels O, Makosch G, Bergmann K 1982 Adipositas im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 130:576
- Hubble D 1965 Retardation of skeletal maturation and linear growth in the treatment of the simple virilizing form of congenital adrenal hyperplasia. *Australian Paediat J* 1:84
- Huber EG 1970 Differentialdiagnose der kindlichen Adipositas. *pädiat prax* 9:245
- Hughes IA, Laurence KM 1979 Antenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* ii:7
- Hughes IA, Winter JSD 1978 The relationships between serum concentrations of 17OH-progesterone and other serum and urinary steroids in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 46:98

- Huseman CA, Varma MM, Blizzard RM, Johanson A 1977 Treatment of congenital virilizing adrenal hyperplasia patients with single and multiple daily doses of prednisone. *J Pediat* 90:538
- Kaiser H 1977 Cortisonderivate in Klinik und Praxis. 7. Aufl., Thieme, Stuttgart
- Kaplan SA 1979 Diseases of the adrenal cortex II. Congenital adrenal hyperplasia. *Ped Clin N Amer* 26:1
- Kirkland RT, Keenan BS, Holcombe JH, Kirkland JL, Clayton GW 1978 The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 47:1320
- Kirkland RT, Keenan BS, Clayton GW 1977 Long-term follow-up of patients with congenital adrenal hyperplasia in Houston. In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ (eds) Congenital adrenal hyperplasia. University Park Press, Baltimore London Tokyo, p.273
- Knittle JL 1972 Obesity in childhood: A problem in adipose tissue cellular development. *J Pediat* 81:1048
- Knorr D 1985 Das congenitale adrenogenitale Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 133:327
- Knorr D, Bidlingmaier F, Kuhnle U 1982 Diagnosis and monitoring of therapy of the various enzymatic defects causing congenital adrenal hyperplasia by semiautomatic capillary gas-liquid chromatography. *Hormone Res* 16:201
- Knorr D, Bidlingmaier F 1974 Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia with 11-hydroxylase deficiency by determination of tetrahydro-11-desoxycortisol in urine. *Helv paed Acta Suppl* 34:119

- Knorr D, Bidlingmaier F, Höller W, Kuhnle U 1983 Diagnosis of homozygosity and heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia (CAH) and control of treatment. J Steroid Biochem 19:645
- Laron Z, Pertzalan A 1968 The comparative effect of 6 α -fluoroprednisolone, 6 α -methylprednisolone, and hydrocortisone on linear growth of children with congenital adrenal virilism and Addison's disease. J Pediat 73:774
- Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ (eds) 1977 Congenital adrenal hyperplasia. University Park Press, Baltimore London Tokyo
- Levine LS, Dupont B, Lorenzen F, Pang S, Pollack M, Oberfield SE, Kohn B, Lerner A, Cacciari E, Mantero F, Cassio A, Scaroni C, Chiumello G, Rondanini GF, Gargantini L, Giovannelli G, Virdis R, Bartolotta E, Migliori C, Pintor C, Tato L, Barboni F, New MI 1981 Genetic and hormonal characterization of cryptic 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrin Metab 53:1193
- Levine LS, Dupont B, Lorenzen F, Pang S, Pollack M, Oberfield SE, Kohn B, Lerner A, Cacciari E, Mantero F, Cassio A, Scaroni C, Chiumello G, Rondanini GF, Gargantini L, Giovannelli G, Virdis R, Bartolotta E, Migliori C, Pintor C, Tato L, Barboni F, New MI 1980 Cryptic 21-hydroxylase deficiency in families of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 51:1316
- Maaser R 1976 Adipositas bei Kindern. Dtsch Arztebl 72:2565
- Maaser R 1974 Eine Untersuchung gebräuchlicher Längen/Gewichtstabellen - zugleich ein Vorschlag für ein neues Somatogramm 0-14jähriger Kinder. Mschr Kinderheilk 122:146

- Mauthe I, Laspe H, Knorr D 1977 Zur Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms (AGS): München 1963-1972. Klin Pädiat 189:172
- Meyer III WJ, Diller EC, Bartter FC, Halberg F 1976 The circadian periodicity of urinary 17-ketosteroids, corticosteroids, and electrolytes in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 43:1122
- Migeon CJ 1968 Updating the treatment of congenital adrenal hyperplasia. J Pediat 73:805
- Morris HG, Jorgensen JR, Elrick H et al. 1968 Metabolic effects of human growth hormone in corticosteroid-treated children. J Clin Invest 47:436
- Morris HG, Jorgensen JR, Kenkins SA 1968 Plasma growth hormone concentration in corticosteroid-treated children. J Clin Invest 47:427
- Morris HG 1975 Growth and skeletal maturation in asthmatic children: effect of corticosteroid treatment. Pediat Res 9:579
- Mosier HD jr 1971 Failure of compensatory (Catch-up) growth in the rat. Pediat Res 5:59
- Mosier HD jr, Smith FG jr, Schultz MA 1972 Failure of catch-up growth after Cushing's syndrome in childhood. Amer J Dis Child 124:251
- Mosier HD jr 1977 Growth and glucocorticoid excess. In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ (eds) Congenital adrenal hyperplasia. University Park Press, Baltimore London Tokyo, p.301

- Neville AM, O'Hare MJ 1982 The human adrenal cortex.
Pathology and biology - an integrated approach.
Springer, Berlin Heidelberg New York.
- New MI, Levine LS 1984 Congenital adrenal hyperplasia.
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo.
- Novak M, Hahn P 1975 Early development of fat metabolism.
In: Collipp PJ (ed) Childhood obesity. Publishing
Sciences Group, Inc., Acton, Massachusetts, p.131
- Pang S, Murphey W, Levine LS, Spence DA, Leon A, LaFranchi S,
Surve AS, New MI 1982 A pilot newborn screening for
congenital adrenal hyperplasia in Alaska. J Clin Endo-
crinol Metab 55:413
- Pang S, Kenny FM, Foley TP, Drash AL 1977 Growth and sexual
maturation in treated congenital adrenal hyperplasia.
In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ (eds)
Congenital adrenal hyperplasia. University Park Press,
Baltimore London Tokyo, p.233
- Pang S, Levine LS, Chow DM, Faiman C, New MI 1979 Serum
androgen concentrations in neonates and young infants
with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase
deficiency. Clin Endocrinol 10:575
- Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New MI 1977
Microfilter paper method for 17 α -hydroxyprogesterone
radioimmunoassay: its application for rapid screening
for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol
Metab 45:1003
- Pecile A, Muller E 1966 Suppressive action of corticosteroids
on the secretion of growth hormone. J Endocrinol 36:401

Prader A 1954 Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus des congenitalen adrenogenitalen Syndroms. Helv Paed Acta 9:23

Prader A, Zachmann M 1978 Das adrenogenitale Syndrom. In: Labhart A (ed) Klinik der inneren Sekretion. 3.Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Raiti S, News GH 1964 Congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 39:324

Raiti S, News GH 1970 The management of congenital adrenal hyperplasia. Brit J Hosp Med 4:509

Raiti S, News GH 1971 Linear growth in treated congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 46:376

Rappaport R, Cornu G, Royer P 1968 Statural growth in congenital adrenal hyperplasia treated with hydrocortisone. Ped Pharmacol Therapeutics 73:760

Rappaport R, Limal JM 1977 Linear growth and suppressive effects of hydrocortisone and 9 α -fluorohydrocortisone in long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia. In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ (eds) Congenital adrenal hyperplasia. University Park Press, Baltimore London Tokyo, p.263

Root AW, Bongiovanni AM, Eberlein WR 1969 Studies of the secretion and metabolic effects of human growth hormone in children with glucocorticoid-induced growth retardation. J Pediat 75:826

Sachs L 1974 Angewandte Statistik. 4.Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo.

- Salans LB 1980 Obesity and the adipose cell. In: Bondy PK, Rosenberg LE (eds) Metabolic control and disease. 8.Aufl. W.B.Saunders Company, Philadelphia London Toronto, p.495
- Schnakenburg v K 1977 Zum kongenitalen adrenogenitalen Syndrom vom Typ des 21-Hydroxylasedefektes. Med.Welt 28:1415
- Schreier K 1978 Adipositas im Kindesalter. Klinikarzt 7:203
- Schreier K 1975 Langzeitprognose der Adipositas. Mschr Kinderheilk 123:267
- Shimozawa K, Saisho S, Saito N, Yata J, Igarashi Y, Hikita Y, Irie M, Okada K 1984 A neonatal mass-screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. Acta Endocrinol 107:513
- Sperling MA, Kenny FM, Schutt-Aine JC, Drash AL 1971 Linear growth and growth hormonal responsiveness in treated congenital adrenal hyperplasia. Amer J Dis Child 122:408
- Stempfel RS jr, Sheikhislam BM, Lebovitz IE, Allen E, Franks RC 1968 Pituitary growth hormone suppression with low-dosage, long-acting corticoid administration. J Pediat 73:767
- Stiel JN, Island DP, Liddle GW 1970 Effect of glucocorticoid on plasma growth hormone in man. Metabolism 19:158
- Stolecke H, Andler W 1977 Diagnostik und Therapie der kongenitalen Nebennierenrindenhyperplasie (angeborenes adrenogenitales Syndrom) Therapiewoche 27:4460
- Styne DM, Richards GE, Bell JJ, Conte FA, Morishima A, Kaplan SL, Grumbach MM 1977 Growth patterns in congenital adrenal hyperplasia: correlation of glucocorticoid therapy with stature in congenital adrenal hyperplasia.

In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ (eds)
Congenital adrenal hyperplasia. University Park Press,
Baltimore London Tokyo, p.247

Tanner JM 1986 Predicted adult height. In: Faulkner F,
Tanner JM (eds) Human growth. 2.Aufl., Plenum Press,
New York London, Vol.3, p.106

Thomas FJ, Steinbeck AW 1969 Quantitative estimation of
urinary pregnanetriol, pregnanetriolone, tetrahydro s
and Δ^2 pregnenetriol in the investigation of adreno-
cortical function. Acta Endocrinol 60:657

Unterman TG, Phillips LS 1985 Glucocorticoid effects on
somatomedins and somatomedin inhibitors. J Clin Endo-
crinol Metab 61:618

Urban MD, Lee PA, Migeon CJ 1978 Adult height and fertility
in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia.
N Engl J Med 299:1392

Vague J 1983 Different forms of human obesity. In: Curtis-
Prior PB (ed) Biochemical pharmacology of obesity.
Elsevier Science Publishers, Amsterdam New York Oxford,
p.13

Werder EA, Siebenmann RE, Knorr-Mürset G, Zimmermann A,
Sizonenko PC, Theintz P, Girard J, Zachmann H, Prader A
1980 The incidence of congenital adrenal hyperplasia
in Switzerland. A survey of patients born in 1960-1974.
Helv Paed Acta 35:5

Wilkins L, Lewis RA, Klein R, Rosemberg E 1950 The suppression
of androgen secretion by cortisone in a case of congenital
adrenal hyperplasia. Bull John Hopkins Hosp 86:249

Zachmann M, Prader A 1978 Unusual heterozygotes of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Acta Endocrinol 87:557

Zachmann M, Prader A 1979 Unusual heterozygotes of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency confirmed by HLA tissue typing. Acta Endocrinol 92:542

Zeisel H 1963 Das Problem der Fettsucht beim Kinde. Acta Neurovegetativa 24:626

Ziegler R 1984 Die glucocorticoid-induzierte Osteopathie (Steroid-Osteoporose). extracta paediatrica 8:193

LEBENS LAUF

NAME: Susana G.C. Hinrichsen de Lienau
GEBURTSDATUM: 05.04.1956
STAATSANGEHÖRIGKEIT: deutsch - argentinisch
WOHNSITZ: Buenos Aires
z.Zt.: Konrad-Celtis-Str.86
8000 München 70
Tel: 71 52 82
KONFESSION: evangelisch
SPRACHEN: Deutsch - Spanisch - Englisch
BERUF: Kinderärztin

ANGEHÖRIGE:

ELTERN: Jürgen Hinrichsen, gebürtiger Deutscher,
Kaufmann
Gisela Hinrichsen, geb. Rüdts, Deutsche
Beide in Buenos Aires ansässig.
EHEMANN: Robert G.C. Lienau, Dipl.Ingenieur, Fa.Siemens
SOHN: Mathias Lienau *12.10.1984
GESCHWISTER: Michael Hinrichsen, Arzt, I.Frauenklinik München
(Prof. Zander)
Thomas Hinrichsen, Dipl.Betriebswirt

AUSBILDUNG:

1962 - 1974 Goethe-Schule, Buenos Aires
1973 Argentinisches Abitur
1974 Deutsches Abitur
Lower Certificate in Englisch (Cambridge)
1975 - 1980 Medizinstudium an der Facultad de Medicina
der Universidad Nacional de Buenos Aires
1979 - 1981 Praktikant im Deutschen Hospital
in Buenos Aires
1981 - 1984 Pädiatrische Facharztausbildung im
Hospital de Niños "Dr.Ricardo Gutierrez"
in Buenos Aires

1984 - Mai
1985 "Jefe de Residentes" (Chief-Resident)
im Hospital de Ninos "Dr. Ricardo Gutierrez"
in Buenos Aires

Mai-Dezember
1985 Pädiatrische Abteilung im Deutschen Hospital
in Buenos Aires

Dezember
1985 Pädiatrische Facharztprüfung in der
"Sociedad Argentina de Pediatria"

seit April
1986 Gastärztin und Doktorandin an der
von Haunerschen Kinderklinik der LMU München

WEITERE AUSBILDUNGSKURSE:

1981	Neonatologie
1981	Neurologie
1982	Pädiatrische Tagungen
1983	Neonatologie
1984	Pädiatrische Notfallmedizin

